

- H, Kato N, Matsuura Y, Suzuki T, Wakita T. Alternative endocytosis pathway for productive entry of hepatitis C virus. *J Gen Virol*. 2014 95:2658-67.
- 5) Kim S, Date T, Yokokawa H, Kono T, Aizaki H, Maurel P, Gondeau C, Wakita T. Development of Hepatitis C Virus Genotype 3a Cell Culture System. *Hepatology*. 2014 60:1838-50.
 - 6) Tsubota A, Mogushi K, Aizaki H, Miyaguchi K, Nagatsuma K, Matsudaira H, Kushida T, Furihata T, Tanaka H, Matsuura T. Involvement of MAP3K8 and miR-17-5p in poor virologic response to interferon-based combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One*. 2014 12;9(5):e97078. 10.1371/journal.pone.0097078.
 - 7) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly1 HH, Fukasawa M, Suzuki R, Aizaki H, Ito T, Koiwai O, Kusuhara H, Wakita T, Evaluation and Identification of hepatitis B virus entry inhibitors using HepG2 cells overexpressing a membrane transporter NTCP, *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443:808-13.
 - 8) Gilmore1 JL, Aizaki H, Yoshida1 A, Deguchi K, Kumeta M, Junghof J, Wakita T, Takeyasu K. Nanoimaging of ssRNA: Genome Architecture of the Hepatitis C Virus Revealed by Atomic Force Microscopy. *J Nanomed Nanotechnol*. 2014; doi:10.4172/2157-7439.S5-010
 - 9) 相崎英樹,松田麻未,藤本陽,脇田隆字.HCV研究の最先端,HCV感染実験系における代謝変化.臨床消化器内科,東京:日本メディカルセンタ一,2014;29;810-13.
- ## 2.学会発表
- 1) Watashi K, Iwamoto M, Sluder A, Matsunaga S, Ryo A, Morishita R, Kwon ATJ, Suzuki H, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Borroto-Esoda K, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokamai M, Wakita T. Characterization of a culture system reproducing the NTCP-mediated HBV entry and ITS application to drug development. 2014 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Los Angeles (USA), Sep, 2014
 - 2) Iwamoto M, Watashi K, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Tanaka Y, Mizokami M, Ohtani N, Koiwai O, Wakita T. Microtubule-dependent hepatitis B virus (HBV) replication revealed by chemical screening on an efficient HBV-replicating cell line. 2014 International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Los Angeles (USA), Sep, 2014
 - 3) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Retinoid inhibitors abolish the host permissiveness to HBV infection by modulating NTCP expression. 2014 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Los Angeles (USA), Sep, 2014
 - 4) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Suzuki R, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Konishi E, Kato T, Takeyama H, Wakita T. Japanese encephalitis virus-subviral particles harboring HCV neutralization epitopes induce neutralizing antibodies against HCV. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014
 - 5) Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Single domain intrabodies against HCV core inhibit viral propagation and core-induced NF- κ B activation. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014
 - 6) Watanabe N, Date T, Kono T, Aizaki H, Wakita T. Identification of an important envelope region by competitive inhibition experiment with envelope peptides. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014
 - 7) Fujimoto A, Aizaki H, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Wakita T. Maintenance of HCV infectivity by down-regulating hepatic lipase expression. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014
 - 8) Goto K, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Yamagoe S, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. NS5A-associated membrane protein, embryonic lethal, abnormal vision, drosophila-like 1, regulates hepatitis C virus RNA synthesis and translation. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014
 - 9) Ohashi H, Watashi K, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Kamisuki S, Sugawara F, Wakita T. Flutamide Inhibits Hepatitis C Virus Assembly through Disrupting Lipid Droplets. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014
 - 10) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T. Regulation of hepatitis C virus replication by liver X receptor is disrupted by a fungi-derived neoechinulin B. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014
 - 11) Hmwe SS, Suda G, Sakamoto N, Imamura M, Hiraga N, Chayama K, Aizaki H, Wakita T. Construction of novel infectious genotype 2b culture system. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014
 - 12) Wakita T, Kong L, Aizaki H. Regulation of viral lifecycle in hepatitis C virus infection. Dynamic interplay between viruses and their hosts, Yokohama, Nov, 2014
 - 13) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Retinoic acid receptor plays an important role in mediating hepatitis B

virus infection through regulation of NTCP expression. The 11th JSH Single Topic Conference, Hiroshima, Nov, 2014

- 14) 青柳東代、相崎英樹、藤本陽、松本喜弘、松田麻未、Su Su Hmwe、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、市野瀬志津子、松浦知和、鈴木哲朗、和氣健二郎、脇田隆字。グリチルリチンによる抗 HCV 作用 - phospholipase A2 および Autophagy による C 型肝炎ウイルス(HCV)分泌過程に与える影響 -。第 24 回抗ウイルス療法研究会総会、富士急、2014 年 5 月
- 15) 渡士幸一、Ann Sluder、松永智子、梁明秀、森下了、岩本将士、九十田千子、鈴木亮介、相崎英樹、Katyna Borroto-Esoda、田中靖人、楠原洋之、杉山真也、溝上雅史、脇田隆字。B 型肝炎ウイルス(HBV)L タンパク質と NTCP の相互作用阻害による抗 HBV 戦略。第 24 回抗ウイルス療法研究会総会、富士急、2014 年 5 月
- 16) 大橋啓史、渡士幸一、中嶋翔、金ソルイ、鈴木亮介、相崎英樹、紙透伸治、菅原二三男、脇田隆字。C 型肝炎ウイルス粒子の構築を阻害する flutamide の作用機序の解析。第 24 回抗ウイルス療法研究会総会、富士急、2014 年 5 月
- 17) 九十田千子、渡士幸一、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、脇田隆字。HBV 感染受容体 NTCP の発現調節機構の解析およびこれを阻害する低分子化合物の抗 HBV 効果。第 24 回抗ウイルス療法研究会総会、富士急、2014 年 5 月
- 18) 渡士幸一、相崎英樹、脇田隆字。培養系を用いた抗 B 型肝炎ウイルス化合物の同定と作用機序解析。第 50 回日本肝臓学会総会、東京、2014 年 5 月
- 19) 青柳東代、相崎英樹、松本喜弘、鈴木亮介、渡士幸一、市野瀬志津子、松浦知和、鈴木哲朗、和氣健二郎、脇田隆字。グリチルリチンによる抗 C 型肝炎ウイルス作用 - phospholipase A2 および Autophagy による HCV 分泌過程の制御 - 。第 50 回日本肝臓学会総会、東京、2014 年 5 月
- 20) 脇田隆字、相崎英樹、渡士幸一。C 型肝炎ウイルス生活環全体を標的とした新規作用を有する抗ウイルス剤の探索。第 50 回日本肝臓学会総会、東京、2014 年 5 月
- 21) 岩本将士、渡士幸一、九十田千子、Hussein Aly、藤本陽、鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆字、深澤征義、小祝修、楠原洋之。ヒト NTCP 安定発現による B 型肝炎ウイルス(HBV)感染許容性の獲得とそれを用いた HBV 侵入機構の解析。第 22 回肝病態生理研究会、東京、2014 年
- 22) 渡邊則幸、伊達朋子、河野環、溝上雅史、相崎英樹、脇田隆字。E1 ペプチドによる HCV 感染阻害機構の解析。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 23) 大橋啓史、渡士幸一、中嶋翔、金ソルイ、鈴木亮介、相崎英樹、紙透伸治、菅原二三男、脇田隆字。Aryl hydrocarbon receptor による脂肪滴形成及び C 型肝炎ウイルス粒子構築の制御。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 24) Lingbao Kong、青柳春代、松田麻未、藤本陽、渡士幸一、鈴木亮介、山越智、堂前直、鈴木健裕、鈴木哲朗、脇田隆字、相崎英樹。Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication by interacting with NS4B. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 25) 中嶋翔、渡士幸一、紙透伸治、竹本健二、Jesus Izaguirre-Carbonell、鈴木亮介、相崎英樹、菅原二三男、脇田隆字。天然有機化合物 Neoechinulin B を利用した liver X receptor による C 型肝炎ウイルス産生制御機構の解析。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 26) 岩本将士、渡士幸一、杉山真也、鈴木亮介、相崎英樹、田中靖人、溝上雅史、大谷直子、小祝修、脇田隆字。効率的な B 型肝炎ウイルス (HBV) 複製評価系を用いた微小管依存的な HBV 複製機構の解析。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 27) 九十田千子、渡士幸一、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、杉山 真也、田中靖人、溝上雅史、脇田隆字。レチノイド阻害剤は NTCP 発現修飾を介して宿主細胞の B 型肝炎ウイルス感染感受性を消失させる。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 28) 松田麻未、鈴木亮介、嵯峨涼平、藤本陽、渡士幸一、相崎英樹、森石恆司、岡本 徹、松浦善治、黒田俊一、脇田隆字。遺伝子組換え酵母由来 B 型肝炎ウイルス様粒子の細胞表面への結合に關与する宿主因子の解析。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 29) 渡士幸一、Sluder Ann、松永智子、梁明秀、森下了、岩本将士、九十田千子、鈴木亮介、相崎英樹、Borroto-Esoda Katyna、田中靖人、楠原洋之、杉山真也、溝上雅史、脇田隆字。B 型肝炎ウイルス (HBV) large S タンパク質と NTCP の相互作用阻害による抗 HBV 戦略。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 30) 嵯峨涼平、藤本陽、渡邊則幸、松田麻未、長谷川慎、渡士幸一、相崎英樹、中村紀子、小西英二、加藤孝宣、田島茂、高崎智彦、竹山春子、脇田隆字、鈴木亮介。日本脳炎ウイルスおよび C 型肝炎ウイルス 2 価ワクチン抗原の発現と中和抗体の誘導。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月

G.知的所有権の出願・取得状況

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

平成 26 年度 分担研究報告書

急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

個別核酸増幅検査導入後の輸血後肝炎発生予測

研究分担者 内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部 部長

研究要旨 輸血用血液製剤の安全性を確保するために、日本赤十字社では 1999 年 10 月からすべての輸血用血液製剤を対象として、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）およびヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）のミニプール核酸増幅検査（NAT）を導入した。導入時は検体 500 本をプールして NAT を行っていたが、2000 年 2 月から 50 本プールに、2004 年 8 月からは 20 本プールとプールサイズを縮小し感度の向上に努めた。さらに 2014 年 8 月からは検体 1 本毎を NAT するシステムに切り替え、上記 3 種のウイルスに対する安全性は格段に向上すると考えられている。過去の輸血感染例の解析結果から個別 NAT 導入後の輸血後肝炎発生予測を行ったところ、輸血 HBV 感染は 0.7～1.0 件／年、輸血 HCV 感染は極めて稀との結果となった。

A. 研究目的

輸血用血液ならびに血漿分画製剤用原料血漿の安全性を確保するために、日本赤十字社は血清学的検査を始めとする種々の対策を講じてきた。しかしながら、ウイルス感染から血清学的検査で陽性となるまでの、ウィンドウ期の血液による輸血感染例が年間数十例確認されていた。これに対処するため、1999 年 10 月からすべての輸血用血液製剤を対象として、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）およびヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）の核酸増幅検査（NAT）を導入した。NAT 導入時は検体を 500 本プールして検査を行っていたが、翌年の 2000 年 2 月からは 50 本へとプールサイズを縮小し、2004 年 8 月

には 20 本と更にプールサイズを縮小し現在に至っている。また、2008 年には第二世代の NAT 試薬・NAT 機器へ変更となり、各ウイルスの検出感度の向上が図られた。

昨年度は 20 本プール NAT 下での濃厚血小板製剤（PC）、赤血球製剤（RBC）および新鮮凍結血漿製剤（FFP）による輸血感染リスクを算出し、HBV は PC で 400,644 に 1 本、RBC では 861,015 本に 1 本、FFP では 416,888 に 1 本で、全製剤では 621,805 本に 1 本と計算された。HCV は PC での感染は確認されず、RBC で 8,897,152 本に 1 本、FFP では 8,337,754 本に 1 本、全製剤では 10,259,791 本に 1 本と計算された。

さらに 2014 年 8 月から検体 1 本毎を

NAT するシステムに切り替え、上記 3 種のウイルスに対する安全性は格段に向上すると考えられている。過去の輸血感染例の解析結果から個別 NAT 導入後の輸血後肝炎発生予測を行った。

B. 研究方法

2004 年 8 月から 2008 年 7 月までの 4 年間(旧 20p-NAT)の輸血 HBV 感染例、NAT 検査システムを更新した 2008 年 8 月から 2012 年 8 月までの 4 年 1 ヶ月間(新 20p-NAT)の輸血 HBV 感染例、ならびに HBc 抗体検査基準を厳格化した 2012 年 9 月から 2014 年 7 月までの 1 年 11 ヶ月間の輸血 HBV 感染例を解析した。医療機関からの感染症報告症例ならびに輸血用血液製剤の遡及調査の解析は献血時の保管検体や次回献血検体を用い、原因となった血液の性状解析を併せて行った。

C. 研究結果

図 1 に解析結果を示す。2004 年 8 月から 2008 年 7 月までの 4 年間(旧 20p-NAT)では、年間 8.0 件の輸血 HBV 感染例が確認された。原因となった血液の性状内訳は、ウインドウ期個別 NAT 陽性血 3.2 件、ウインドウ期個別 NAT 陰性血 1.5 件、感染既往個別 NAT 陽性血 3.0 件、感染既往個別 NAT 陰性血 0.3 件であった。2008 年 8 月から 2012 年 8 月までの 4 年 1 ヶ月間(新 20p-NAT)では年間 8.6 件の輸血 HBV 感染例が確認された。原因となった血液の性状内訳は、ウインドウ期個別 NAT 陽性血 2.7 件、ウインドウ期個別 NAT 陰性血 0.7

件、感染既往個別 NAT 陽性血 4.7 件、感染既往個別 NAT 陰性血 0.5 件であった。2012 年 9 月から 2014 年 7 月までの 1 年 11 ヶ月間(HBc 抗体検査基準厳格化後)では年 2.6 件の輸血 HBV 感染例が確認され、原因血液の性状はすべてウインドウ期個別 NAT 陽性血であった。

これらの解析結果から、HBc 抗体検査基準厳格化後の個別 NAT 実施血液による輸血 HBV 感染は、年間 0.7 から 1.0 件と予測された。

また輸血 HCV 感染に関しては、スクリーニング使用試薬の 95%検出感度が 3.0IU/mL であるため、極めて稀となると予測された。

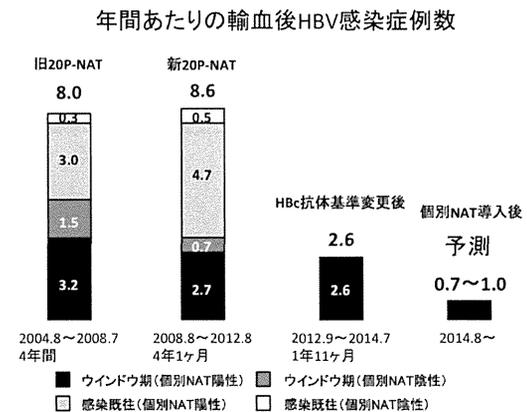


図 1 年間あたりの輸血後 HBV 感染症例数

D. 考察 旧 20p-NAT から新 20p-NAT への更新により、HBV-DNA の検出感度は 4 倍程度向上したと考えられている。しかしながら、年間あたりの輸血 HBV 感染発生件数は、旧 20p-NAT で 8.0 件に対し新 20p-NAT では 8.6 件と改善が認められなかった。これは機器・試薬の更新にともない解析時の検出感度も向上したためと考えられる。原因血液の性状内訳は、旧 20p-NAT ではウインドウ

期血液が半数以上（4.7/8.0：58.8%）を占めるのに対し、新 20p-NAT ではウィンドウ期血液の占める割合が減少している（3.4/8.6：39.5%）。検出感度の向上により、ウィンドウ期の血液はスクリーニング時に旧 20p-NAT より多く排除されるようになったと考えられる。一方、新旧どちらの 20p-NAT でも検出が困難な HBV-DNA 低濃度の感染既往血液は、解析時の検出感度が向上したことにより、新 20p-NAT での性状内訳が増加していた（5.2/8.6：60.5%）。

このため 2012 年 8 月 6 日採血以降の血液は HBc 抗体検査基準を厳格化し、Occult HBV carrier 血を輸血用血液から排除した。これにより、2012 年 9 月から 2014 年 7 月までの 1 年 11 ヶ月間の、年間あたりの輸血 HBV 感染発生件数は 2.6 件となった。この数値は新 20p-NAT のウィンドウ期個別 NAT 陽性血の 2.7 件とほぼ同数であった。

その後に個別 NAT を導入しているため、ウィンドウ期個別 NAT 陽性血はほぼ排除され、輸血 HBV 感染の原因となる血液はウィンドウ期個別 NAT 陰性血のみとなる。このことから個別 NAT 導入後の年間あたりの輸血 HBV 感染は 0.7 から 1.0 件と予測された。

輸血 HCV 感染は極めて稀となると予測されている。過去に個別 NAT 陰性血液による輸血 HCV 感染が報告されているが（Lancet 335:41-42, 2000）、当時の HCV-RNA の検出感度は 100 コピー/mL 程度であり、現行の試薬より約 10 倍感度が低い。しかしながら、HCV はチンパンジーの感染実験でも約 10 個のウイル

スで感染すると報告されており、今後も輸血感染動向に注目していきたい。

E. 結論

2012 年 8 月に HBc 抗体検査基準の厳格化、2014 年 8 月の個別 NAT 導入により、輸血 HBV・HCV 感染は大幅に減少すると予測された。年間あたりの輸血 HBV 感染は 0.7 から 1.0 件と予測され、輸血 HCV 感染は極めて稀となると予測された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sobata R, Shinohara N, Matsumoto C, Uchida S, Igarashi S, Hino S, Satake M, Tadokoro K. First report of human immunodeficiency virus transmission via a blood donation that tested negative by 20-minipool nucleic acid amplification in Japan. *Transfusion* 54: 2361-2362, 2014.
2. Owada T, Kaneko M, Matsumoto C, Sobata R, Igarashi M, Suzuki K, Matsubayashi K, Mio K, Uchida S, Satake M, Tadokoro K. Establishment of culture systems for Genotype 3 and 4 hepatitis E virus (HEV) obtained human blood and application of HEV inactivation using a pathogen reduction technology system. *Transfusion* 54: 2820-2827, 2014.
3. 田中英夫、伊藤秀美、内田茂治、石川喜樹 日本国内の B 型および C 型肝炎ウイルス感染者数は？ - 献血者スクリーニングデータを補正して - *Japanese Association of Cancer Registeies No.20* 29-38, 2014.

2. 学会発表

1. 内田茂治：輸血副作用発生防止への取り組み：感染症副作用（ウイルス、細菌、寄生虫）。第 38 回日本血液事業

学会総会（2014年10月 広島）

2. 相馬静穂、星友二、長谷川隆、山岸尚仁、若林菜穂子、五反田裕子、内田茂治、佐竹正博、田所憲治：HBV スクリーニング NAT 陽性事例の変遷. 第38回日本血液事業学会総会（2014年10月 広島）

供血者集団を対象としたHBV, HCV新規感染率調査

田中 純子、内田 茂治

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

日本赤十字社 中央血液研究所

研究要旨

我が国の一般集団における肝炎ウイルスの新規感染発生状況は、感染症法に基づく急性肝炎の届け出により知ることが出来る。しかし、特にC型肝炎ウイルスは不顕性感染が多く全数把握が困難であることから新規発生状況は明らかになっていない。

本研究では、全国の供血者集団におけるB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)の新規感染率をRetrospective cohort studyにより算出した。全国の全供血者を対象とし、対象期間はHBVで2009年10月～2013年9月、HCVで2008年10月～2013年9月とした。それぞれ2年間のエントリー期間を設けている。

HBV新規感染の定義は、①HBs抗原、またはHBc抗体が陽転、あるいは、②HBV NAT検査が陽転とした。また、HCV新規感染の定義は、①HCV抗体が陽転、あるいは、②HCV NAT検査が陽転とした。解析対象者はHBVについては、2,868,069人(男性1,893,013人、女性975,056人)、HCVについては、3,149,776人(男性2,072,225人、女性1,077,551人)であった。その結果、

- ① HBVについて、観察人年の合計は6,523,505人年、HBV新規感染例は266例(男性225人、女性41人)、HBV新規感染率は、全体では10万人年あたり4.1人(95%CI:3.6-4.6人/10万人年)であり、男性(5.1人:4.4-5.8人/10万人年)は、女性(2.0人:1.4-2.7人/10万人年)と比較して有意に高い新規感染率を示した。
- ② また、HCVについて、観察人年の合計は9,089,274人年、HCV新規感染例は66例(男性46人、女性20人)、HCV新規感染率は、全体では10万人年あたり0.7人(95%CI:0.6-0.9人/10万人年)とHBVと比較すると、低率であり、男性(0.7人:0.5-1.0人/10万人年)、女性(0.7人:0.4-1.1人/10万人年)に性差は認められなかった。
- ③ 2010年代におけるHCV新規感染リスクは下がっているが、HBV新規感染のリスクについては、定義が異なるものの、感染リスクが低下しているとは言えないと考えられた。
- ④ また、女性50歳代後半でHCV新規感染率が高い傾向を示すこと認められているが、この傾向は感染症サーベイランス(急性C型肝炎)の成績からも同様に認められており、感染の頻度は低いながらも、感染経路の特定と感染予防対策が必要と考えられる。
- ⑤ なお、本研究では、献血時点の陽転を持って新規感染としているため、感染後の持続感染(キャリア化)の有無については、定かではない。血液事業に伴う供血者集団データの利用という特性から、その後の追跡については現在検討中である。
- ⑥ 血液の安全性を確保するため、献血時の問診が厳しくなっている中、一般健常者集団よりも更に感染リスクの低いと考えられる本研究対象者においても、新規感染例が存在することから、引き続き、新たな感染経路の探索と感染予防対策は重要である。

A. 研究目的

我が国の一般集団における肝炎ウイルスの新規感染発生状況は、感染症法に基づく急性肝炎の届け出により知ることが出来る。しかし、C型肝炎ウイルスは不顕性感染が多く全数把握が困難であることから新規発生状況は明らかになっていない。

本研究では、全国統一された試薬（測定系）、同一の判定基準、高い精度管理で測定が行われている献血者データを用いて、いわゆる患者を含まない健常者集団の肝炎ウイルス感染の新規発生率を推定することを試みた。

すなわち、供血者集団におけるB型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）の新規感染率を Retrospective cohort study により算出し、全国8地域別・年齢別・性別に incidence rate を推定することを目的とする。得られた資料はわが国における感染予防対策構築の際の疫学的基礎資料に資すると期待できる。

なお、本研究は、日本赤十字社と厚労省研究班の協力研究により行う。

B. 研究方法

1. 対象

0) 日本赤十字血液センター；全献血者

1) HBV 新規感染率

①観察期間：

2009年10月～2013年9月(4年間)

②エントリー期間：

2009年10月～2011年9月(2年間)

③解析対象

(1) エントリー期間内、少なくとも

1度登録がある（献血を行った）

(2) エントリー時、HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陰性、かつ HBV NAT 陰性である（HBV 感染がない、HB ワクチン接種者を除く）

(3) 観察期間内に複数の登録がある（献血を行った）。

●上記条件を満たす 2,868,069 人（男性 1,893,013 人、女性 975,056 人）

2) HCV 新規感染率

①観察期間：

2008年10月～2013年9月(5年間)

②エントリー期間：

2008年10月～2010年9月(2年間)

③解析対象

(1) エントリー期間内、少なくとも1度登録がある（献血を行った）

(2) エントリー時、HCV 抗体陰性かつ HCV NAT 陰性である。（HCV 感染がない）

(3) 観察期間内に複数の登録がある（献血を行った）。

●上記条件を満たす 3,149,776 人（男性 2,072,225 人、女性 1,077,551 人）

2. 方法

以下の方法により人月法による新規感染率を算出した。

1) HBV 新規感染の定義

①HBs 抗原、または HBc 抗体が陽転

②HBV NAT 検査が陽転

上記の①あるいは②

である場合、HBV 新規感染と定義した。

2) HCV 新規感染の定義

- ① HCV 抗体が陽転
- ② HCV NAT 検査が陽転

上記の①あるいは②

である場合、HCV 新規感染と定義した。

なお、新規感染と判定された例については、前後の献血時の検査結果などを検討し、最終的に「新規感染例」とした。

3) 観察人年の定義

観察期間中に罹患しなかった対象者の観察人年は「初回検査日～最終検査日」、罹患した対象者の観察人年は「初回検査日～初めて陽性が判明した日」とした。

4) 新規感染率の算出方法

新規感染率は以下の方法により算出した。

新規感染率 = 観察期間内の新規感染者数 / 観察人年の合計

また、ポアソン分布に基づく新規感染率の 95%信頼区間 (CI: confident Interval) も合わせて算出した。

(倫理面への配慮)

この研究は、日本赤十字社の倫理委員会、倫理規定に基づいて行われており、検体及びその情報については全て匿名化し、研究班では個人情報保持しない。

新規感染の定義

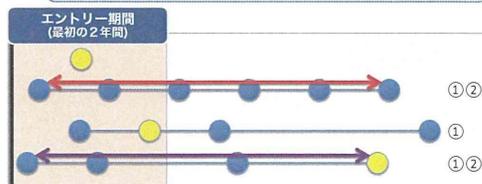
【HBV】新規感染

- ① HBs抗原、またはHBe抗体が陽性 (陽転)
- ② NAT検査が陽性 (陽転)

【HCV】新規感染

- ① HCV抗体が陽性 (陽転)
- ② NAT検査が陽性 (陽転)

$$\text{新規感染率} = \frac{\text{(a)観察期間内の新規感染者数}}{\text{(b)観察人年の合計person year}}$$



地域 8ブロック

都道府県コード	都道府県名称	8ブロックコード	地域ブロック名称	都道府県コード	都道府県名称	8ブロックコード	地域ブロック名称
1	北海道	1	北海道ブロック	25	滋賀県	5	近畿ブロック
2	青森県	2	東北ブロック	26	京都府	5	近畿ブロック
3	岩手県	2	東北ブロック	27	大阪府	5	近畿ブロック
4	宮城県	2	東北ブロック	28	兵庫県	5	近畿ブロック
5	秋田県	2	東北ブロック	29	奈良県	5	近畿ブロック
6	山形県	2	東北ブロック	30	和歌山県	5	近畿ブロック
7	福島県	2	東北ブロック	31	鳥取県	6	中国ブロック
8	茨城県	3	関東ブロック	32	島根県	6	中国ブロック
9	栃木県	3	関東ブロック	33	岡山県	6	中国ブロック
10	群馬県	3	関東ブロック	34	広島県	6	中国ブロック
11	埼玉県	3	関東ブロック	35	山口県	6	中国ブロック
12	千葉県	3	関東ブロック	36	徳島県	7	四国ブロック
13	東京都	3	関東ブロック	37	香川県	7	四国ブロック
14	神奈川県	3	関東ブロック	38	愛媛県	7	四国ブロック
15	新潟県	4	中部ブロック	39	高知県	7	四国ブロック
16	富山県	4	中部ブロック	40	福岡県	8	九州ブロック
17	石川県	4	中部ブロック	41	佐賀県	8	九州ブロック
18	福井県	4	中部ブロック	42	長崎県	8	九州ブロック
19	山梨県	4	中部ブロック	43	熊本県	8	九州ブロック
20	長野県	4	中部ブロック	44	大分県	8	九州ブロック
21	岐阜県	4	中部ブロック	45	宮崎県	8	九州ブロック
22	静岡県	4	中部ブロック	46	鹿児島県	8	九州ブロック
23	愛知県	4	中部ブロック	47	沖縄県	8	九州ブロック
24	三重県	5	近畿ブロック				

・ 信頼区間の算出 - 医学への統計学(P115 7.38)より引用

罹患率の100(1-α)%信頼区間の信頼限界は、Poisson分布とX分布との関係を利用して正確な信頼区間が

$$\left[\frac{X2r^2(1-\alpha/2)}{2T}, \frac{X2r+2^2(\alpha/2)}{2T} \right] \quad r=\text{罹患数}, T=\text{人年}$$

C. 研究結果

1) HBV 新規感染率

HBV の観察人年の合計は 6,523,505 人年、HBV 新規感染例は 266 例 (男性 225 人、女性 41 人)、HBV 新規感染率は、全体では 10 万人年あたり 4.1 人 (95%CI:3.6-4.6 人/10 万人年) であり、男性 (5.1 人:4.4-5.8 人/10 万人年) は、女性 (2.0 人:1.4-2.7 人/10 万人年) と比較して有意に高い新規感染率を示した (表 1, 図 1)。

また、地域ブロック別にみると、新規感染率は関東及び西日本で高く、関東以外の東日本では低い傾向が見られた (図 2)。

HBV,HCV新規感染率（全体）

【HBV】新規感染

	N	観察期間内の新規感染者数	観察人年	罹患率 (95%CI)	罹患率10万人年対 (95%CI)
男性	1,893,013	225	4,450,211	0.000051 (0.000044-0.000058)	5.1 (4.4-5.8)
女性	975,056	41	2,073,294	0.000020 (0.000014-0.000027)	2.0 (1.4-2.7)
total	2,868,069	266	6,523,505	0.000041 (0.000036-0.000046)	4.1 (3.6-4.6)

【HCV】新規感染

	N	観察期間内の新規感染者数	観察人年	罹患率 (95%CI)	罹患率10万人年対 (95%CI)
男性	2,072,225	46	6,185,318	0.000007 (0.000005-0.000010)	0.7 (0.5-1.0)
女性	1,077,551	20	2,903,955	0.000007 (0.000004-0.000011)	0.7 (0.4-1.1)
total	3,149,776	66	9,089,274	0.000007 (0.000006-0.000009)	0.7 (0.6-0.9)

【HBV】新規感染 新規感染率（全国）

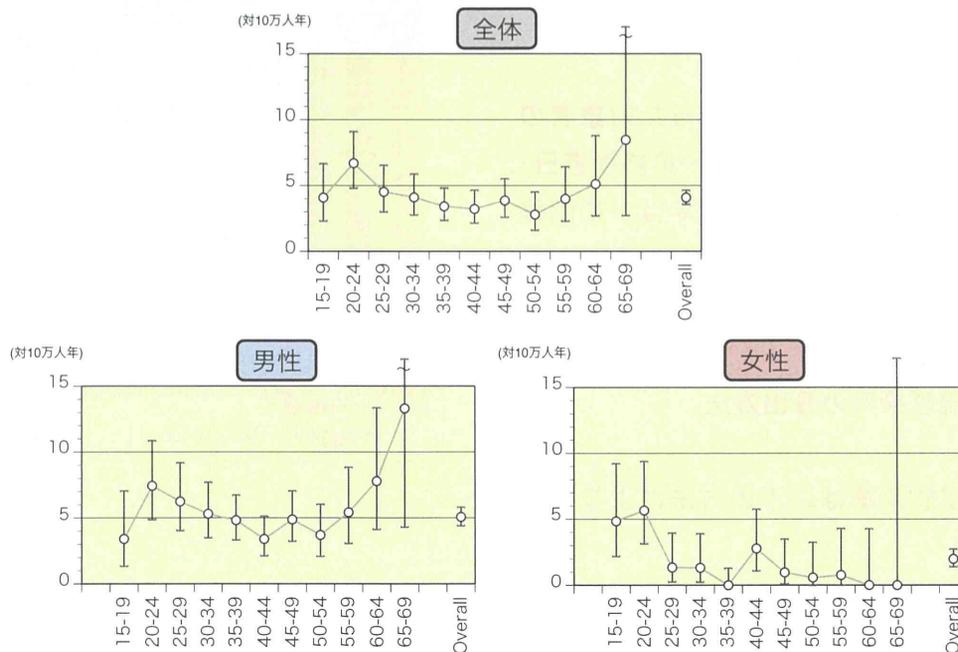


図 1. 全国における HBV 新規感染率（年齢階級別、男女・年齢階級別）

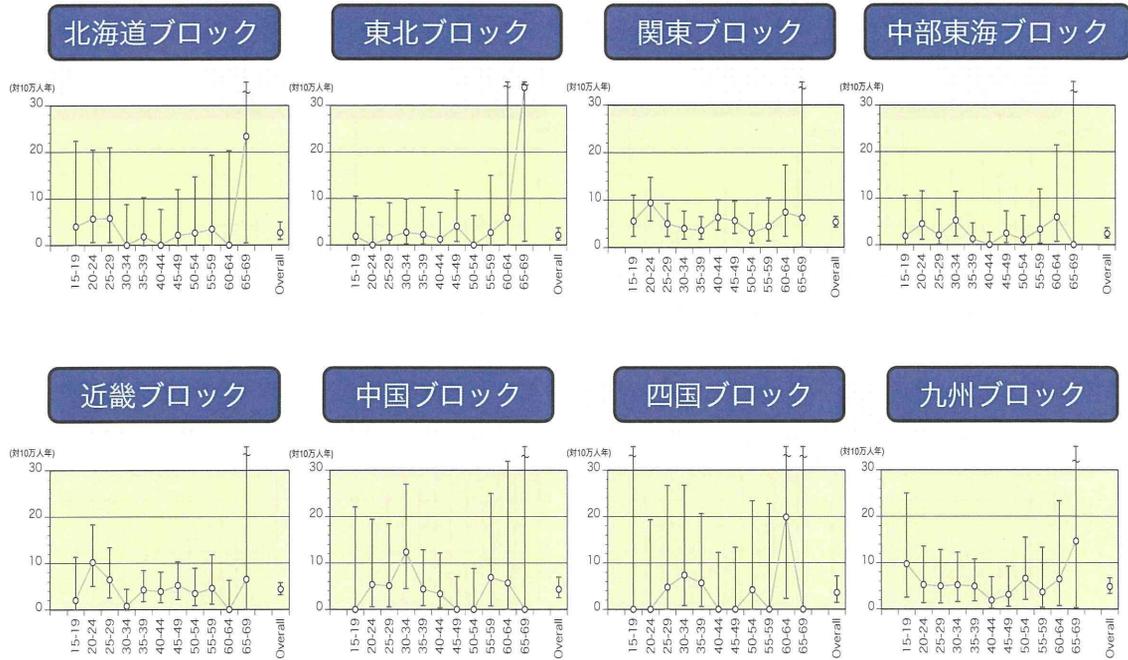


図 2. 地域ブロック別にみた HBV 新規感染率 (年齢階級別)

2) HCV 新規感染率

HCV の観察人年の合計は 9,089,274 人年、HCV 新規感染例は 66 例 (男性 46 人、女性 20 人)、HCV 新規感染率は、全体では 10 万人年あたり 0.7 人 (95%CI:0.6-0.9 人/10 万人年) と HBV と比較すると、低率であり、男性 (0.7

人 : 0.5-1.0)、女性 (0.7 人 : 0.4-1.1) に性差は認められなかった (表 1, 図 3)。

また、地域ブロック別にみると、新規感染率が高い地域は関東、近畿、四国、九州だった (図 4)。

【HCV】 新規感染 新規感染率 (全国)

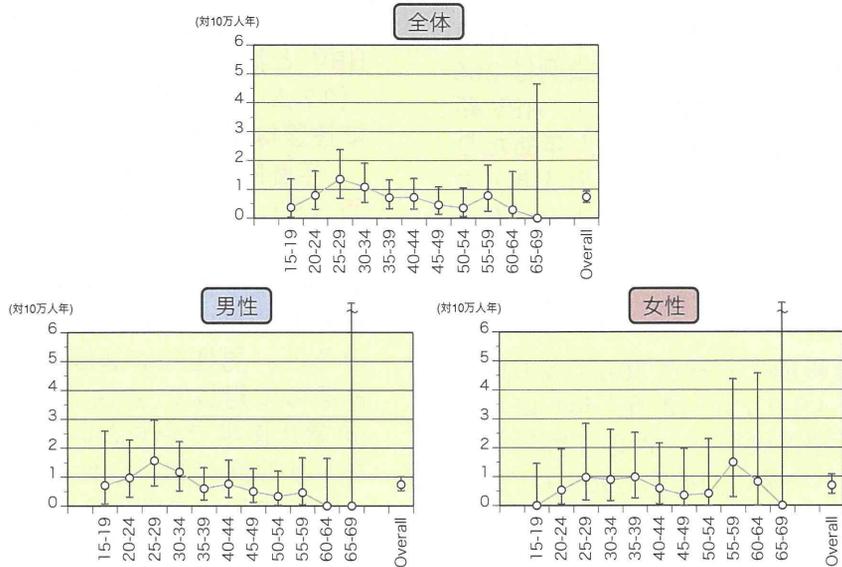


図 3. 全国における HCV 新規感染率（全体、男女別）



図 4. 地域ブロック別にみた HCV 新規感染率（年齢階級別）

D. 考察および E. 結論

供血者集団における B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) の新規感染率を 4-5 年間の観察期間による Retrospective cohort study により地域・年齢・性別に推定した。

本研究では免疫血清学的陽転および NAT の陽転を新規感染と定義している。

HBV について、観察人年の合計は 6,523,505 人年、HBV 新規感染例は 266 例（男性 225 人、女性 41 人）、HBV 新規感染率は、全体では 10 万人年あたり 4.1 人（95%CI:3.6-4.6 人/10 万人年）であり、男性（5.1 人：4.4-5.8 人/10 万人年）は、女性（2.0 人：1.4-2.7 人/10 万人年）と比較して有意に高い新規感染率を示した。

年齢階級別にみると 20-24 歳の集団（6.7 人：4.8-9.0 人/10 万人年）における HBV 新規感染率は、他の年齢集団と比較するやや高い値を示した。60 歳以上の年齢集団においても信頼区間の幅が広いが、高値傾向を示した。男女別にみると、有意差は認められないが、

男性 20-29 歳、女性 15-24 歳集団は高値を示す傾向が認められた。

地域ブロック別にみると、関東、九州、中国、近畿ブロックで HBV 新規感染率が高い傾向があった。

HCV について、観察人年の合計は 9,089,274 人年、HCV 新規感染例は 66 例（男性 46 人、女性 20 人）、HCV 新規感染率は、全体では 10 万人年あたり 0.7 人（95%CI:0.6-0.9 人/10 万人年）と HBV と比較すると、低率であり、男性（0.7 人：0.5-1.0）、女性（0.7 人：0.4-1.1）に性差は認められなかった。

年齢階級別にみると 25-34 歳の 2 集団（1.3 人：0.7-2.4 人/10 万人年、1.1 人：0.6-1.9 人/10 万人年）における HCV 新規感染率は、他の年齢集団と比較するとやや高い傾向があった。男女別にみると、男性ではほぼ全体と同傾向であるのに対して、女性では 30 歳代後半、50 歳代後半でやや高い HCV 新規感染率を示す傾向が認められた。

地域ブロック別にみると、全体的に感染率が低い。近畿、四国、九州ブロックの 20 歳代でやや高い値を示す傾

向が認められた。

20 年前にさかのぼり、1994 年から 10 年間の供血者集団を対象とした同様の Retrospective cohort study の結果では、HBV 新規感染率 2.78 人/10 万人年、HCV については 1.86 人/10 万人年であった (Intervirology 2008;51:33-41)。HBV については新規感染の定義が今回の研究とは異なり、測定情報の制約から、HBs 抗原の陽転を新規感染と定義した研究である。

これらの結果から見ると、2010 年代における HCV 新規感染リスクは下がっているが、HBV 新規感染のリスクについては、定義が異なるものの、感染リスクが低下しているとは言えないと考えられた。

また、女性 50 歳代後半で HCV 新規感染率が高い傾向を示すこと認められているが、この傾向は感染症サーベイランス（急性 C 型肝炎）の成績からも同様に認められており、感染の頻度は低いながらも、感染経路の特定と感染予防対策が必要と考えられる。

なお、本研究では、献血時点の陽転を持って新規感染としているため、感染後の持続感染（キャリア化）の有無については、定かではない。

血液事業に伴う供血者集団データの利用という特性から、その後の追跡については現在検討中である。

血液の安全性を確保するため、献血時の問診が厳しくなっている中、一般健常者集団よりも更に感染リスクの低いと考えられる本研究対象者においても、新規感染例が存在することから、引き続き、新たな感染経路の探索と感染予防対策は重要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

平成26年度 分担研究報告書

急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

B型肝炎ウイルス検診における HBs 抗原測定方法の検討について

研究協力者 小山 富子 公益財団法人岩手県予防医学協会企画管理部情報管理課
シニアアドバイザー

研究協力者 佐々木純子 公益財団法人岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課長

研究協力者 片山 恵子 広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

研究代表者 田中 純子 広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学教授

「住民健診における HBs 抗原測定に関する WG」

要 旨

HBV 検診 HBs 抗原検査法は「凝集法等による」とされている。今回、人間ドックまたは住民健診または職域健診において B 型肝炎ウイルス健診を受診した 4,999 人を対象に、現在 HBs 抗原検査として主に用いられている測定方法である化学発光法を「凝集法等による定性検査」と比較検討した。

凝集法（R-PHA 法）による HBs 抗原陽性率は、0.88%（44 人/4,999 人）であった。検討した化学発光法は 2 法で、CLEIA 法（抑制試験後）の HBs 抗原陽性率は 1.08%（54 人/4,999 人）、CLIA 法（確認試験後）の HBs 抗原陽性率は 1.12%（56 人/4,999 人）と R-PHA 法に比較し検出率が高かった。R-PHA 法で HBs 抗原陽性であった 44 人は、化学発光法 2 法においても陽性であった。

R-PHA 法と化学発光法との HBs 抗原検査成績に乖離を認めた 12 人は、HBs 抗原 5.00IU/ml 未満の低値群に存在し、その多くは出生年 1926 年～1955 年の比較的高齢者群において検出された。全例 HBc 抗体陽性であり、内 10 人は、HBV-DNA も陽性で、3 人が 10^2 copies/ml を 7 人が 10^1 copies/ml を示した。残る 2 人は HBV-DNA が検出されなかった。

乖離例 12 人中、R-PHA 法による HBs 抗原力価の経過が把握されていた 2 例は、HBs 抗原力価が徐々に減弱し陰性化していた。乖離例には陰転の過程をとらえた症例が含まれている可能性があるものと思われた。

HBV 検診 HBs 抗原検査法について、化学発光法は現行の「凝集法等による」より、検出率が高いものの、全面的に変更すべきとは言えなかった。

また、HBV 検診 HBs 抗原検査に化学発光法を導入するに当たっては、スクリーニング検査が陽性と判定された検体は、HBs 抗体による吸収確認試験が必須であると思われた。スクリーニング検査陽性であったが、吸収確認試験で陰性と判定された例は

全例 HBV-DNA が 陰性であり、HBc 抗体も陰性であった。

A. 研究目的

健康増進法において、HBV 検診 HBs 抗原検査は「凝集法等による定性的な判断のできる検査方法を用いる」とされている。しかし現状 HBs 抗原測定法は、凝集法より化学発光法等による自動分析器が用いられている場合が多い。肝炎ウイルス検診における HBs 抗原検査方法について、現状に即した表記方法とするにあたり、主に用いられている測定方法である化学発光法について妥当性を検証する。

B. 研究方法

採血期間：2012 年 4 月～2012 年 7 月
対象と方法：人間ドックまたは住民健診または職域健診において、B 型肝炎ウイルス健診を受診した 9,960 人中、検体残量並びに性・出生年別受診者数により選出した 4,999 人を対象とした。(表 1)
4,999 人について以下の項目を測定した。

● HBs 抗原

① 凝集法 (以下 R-PHA 法) : マイセル II HBsAg (株式会社特殊免疫研究所製) 吸収確認試験を実施し、±以上を陽性とした。

② CLEIA 法 : ルミパルスプレスト HBsAg (富士レビオ株式会社製)・測定機器:ルミパルス Presto II (以下 Presto)、陽性基準 : 1.0C.O.I

抑制試薬 : HBsAg 抑制試薬 (富士レビオ株式会社製)、(以下 Presto 抑制試験)、陽性基準 : 抑制率 50%以上

③ CLIA 法 : アーキテクト・HB s AgQT (アボットジャパン株式会社製)・測定機器 : ARCHITECT (以下 ARCHITECT)・陽

性基準 : 0.05IU/ml

確認試薬 : アーキテクト・HB s AgQT (確認試薬) (アボットジャパン株式会社製)、(以下 ARCHITECT 確認試験)、陽性基準 : 中和率 50%以上

● HBV-DNA : Real time PCR

● HBV-s region PCR : nested PCR

● HBs 抗体 CLIA 法 : アーキテクト・オーサブ (アボットジャパン株式会社製)・測定機器 : ARCHITECT・陽性基準 : 10.00mIU/ml

● HBc 抗体 CLIA 法 : アーキテクト・HBc II (アボットジャパン株式会社製)・測定機器 : ARCHITECT・陽性基準 : 1.00 S/CO

倫理面への配慮 : 集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

1. R-PHA 法による出生年別・性別 HBs 抗原陽性率

R-PHA 法による HBs 抗原陽性率を出生年別・性別に表 2・図 1 に示した。

R-PHA 法による HBs 抗原陽性率は、0.88% (44 人/4,999 人) であった。男性の HBs 抗原陽性率は、1.25 % (30 人/2,397 人)、女性は 0.54 % (14 人/2,602 人) であった。

HBs 抗原陽性と判定された 44 人中、HBs 抗体による吸収確認試験において 4

倍以上の吸収が認められ、(+)と判定された者は39人で陽性率は0.78% (39人/4,999人)であった。男女別にみると、男性は26人、1.08% (26人/2,397人)、女性は13人、0.50% (13人/2,602人)であった。

また、吸収確認試験において2倍～4倍未満の吸収が認められ(±)と判定された者は5人で、陽性率は0.10% (5人/4,999人)であった。男女別にみると、男性は4人、0.17%、(4人/2,397人)、女性は1人、0.04% (1人/2,602人)であった。

2. 測定法別に見た出生年別・性別 HBs 抗原陽性率

凝集法(R-PHA法)並びに化学発光法2法について出生年別・性別HBs抗原陽性率を表3、図2に示した。

1) Presto(CLEIA法) VI

Prestoにおいて、1.0C.O.I以上を示し、HBs抗原陽性と判定された者は56人(1.12%、56人/4,999人)であった。HBs抗原陽性と判定された56人に対し、Presto抑制試験を実施したところ、54人が抑制率50%以上を示し陽性と判定された。残る2人はPresto抑制試験で陰性であった。

これによりPresto抑制試験後のHBs抗原陽性率は1.08% (54人/4,999人)、男性のHBs抗原陽性率は1.59% (38人/2,397人)、女性は0.61% (16人/2,602人)であった。

2) ARCHITECT (CLIA法)

ARCHITECTにおいて、0.05IU/ml以上を示しHBs抗原陽性と判定された者は67人(1.34% 67人/4,999人)であっ

た。HBs抗原陽性と判定された67人に対し、ARCHITECT確認試験を実施したところ、56人が中和率50%以上を示し陽性と判定された。残る11人は、ARCHITECT確認試験で陰性であった。

これによりARCHITECT確認試験後のHBs抗原陽性率は1.12% (56人/4,999人)、男性のHBs抗原陽性率は1.59% (38人/2,397人)、女性は0.69% (18人/2,602人)であった。

3. HBs抗原測定3法のいずれかが陽性であった69件について

R-PHA法陽性またはPresto陽性またはARCHITECT陽性であった69件について、Presto抑制試験・ARCHITECT確認試験・HBc抗体・HBV-DNAの検査成績を加え、表4に示した。

R-PHA法でHBs抗原陽性であった44人は、Presto抑制試験陽性かつARCHITECT確認試験陽性であった。また44人全例がHBc抗体陽性であった。

R-PHA法が陰性であった群からPrestoで12人が陽性となり、内10人(男性8人、女性2人)がPresto抑制試験において陽性を示した。Presto抑制試験陽性と判定された10人は全例HBc抗体陽性であり、内9人はHBV-DNAも陽性であった。HBV-DNAが陽性であった9人中3人が 10^2 copies/mlを、6人が 10^1 copies/mlを示した。残る1人はHBV-DNAが検出されなかった。

R-PHA法陰性であった群からPresto抑制試験で陽性と判定された10人のうち9人は、出生年1926年～1955年の比較的高齢者群において検出された。

R-PHA法が陰性であった群からPresto

陽性で Presto 抑制試験陰性となった 2 人は HBc 抗体が陰性であり、また HBV-DNA も陰性であった。

R-PHA 法陰性であった群から ARCHITECT で 23 人が陽性となり、内 12 人 (男性 8 人、女性 4 人) が ARCHITECT 確認試験において陽性を示した。ARCHITECT 確認試験陽性となった 12 人は全例 HBc 抗体陽性であり、内 10 人は、HBV-DNA も陽性であった。HBV-DNA が陽性であった 10 人中 3 人が 10^2 copies/ml を 7 人が 10^1 copies/ml を示した。残る 2 人は HBV-DNA が検出されなかった。

R-PHA 法陰性群から ARCHITECT 確認試験陽性となった 12 人中 10 人は、出生年 1926 年～1955 年の比較的高齢者群において検出された。

ARCHITECT 陽性で、ARCHITECT 確認試験陰性となった 11 人は全例 HBV-DNA が陰性であった。また、HBc 抗体は 10 人が陰性、残る 1 人は HBc 抗体陽性かつ HBs 抗体陽性であった。

4. R-PHA 法と化学発光法との乖離例について

化学発光法の吸収確認試験で陽性であった 56 人について、ARCHITECT による HBs 抗原定量値により群別し、R-PHA 法陽性数、Presto 抑制試験陽性数、ARCHITECT 確認試験陽性数をそれぞれ表 5 に示した。

R-PHA 法と化学発光法との乖離例 12 人は、HBs 抗原 5.00IU/ml 未満 (0.05IU/ml ～3.93IU/ml) の低値群に存在した。

表 6 に R-PHA 法陰性群から化学発光法により検出された HBs 抗原陽性者 12 人

について、ARCHITECT による HBs 抗原定量値順に ARCHITECT 確認試験成績並びに Presto 抑制試験成績、HBV-s region PCR 成績、HBV-DNA 成績を示した。HBs 抗原が検出された最も低い測定値は 0.05 IU/ml であった。HBs 抗原測定値 0.05 IU/ml (No.1) と 0.12 IU/ml (No.2) の 2 例は ARCHITECT 確認試験陽性、Presto 抑制試験陰性であり、化学発光法間に乖離が認められた。またこの 2 例は HBV-s region PCR 成績が陰性であった。

HBV-s region PCR が陰性と判定されたものは、12 例中この 2 例に加え、HBs 抗原測定値 1.26 IU/ml (No.7) と 1.44IU/ml (No.9) の計 4 例であった。

HBV-s region PCR 陰性 4 例の HBV-DNA 成績を見ると、2 例が陰性、2 例が 10^1 copies/ml を示した。

5. R-PHA 法と化学発光法との乖離例の肝機能検査成績について

R-PHA 法が陰性で、化学発光法により検出された HBs 抗原陽性者 12 人中、AST・ALT 測定値の経過が 2 回以上観察できた 7 人について表 7 に示した。

7 人の HBV-DNA は、 10^2 copies/ml が 3 人、 10^1 copies/ml が 3 人、陰性が 1 人であった。

7 人中 6 人は観察できた期間内、AST 値・ALT 値ともに基準範囲内 (30 U/L 未満) であった。残る 1 人 (図 3Case3) は 1951 年生まれの男性で、2007 年～2014 年に 6 回の受診履歴があり、AST 値は 32U/L～65U/L、ALT 値は 28U/L～72U/L とやや高い値を示した。この経過観察中 2012 年と 2014 年に腹部エコー検

査を受診し兩年ともに脂肪肝の診断を受けていた。2012年受診時のHBV関連検査成績はHBs抗原が0.42 IU/ml、Presto抑制試験陽性、HBV-DNA 10^2 copies/ml、HBc抗体陽性、HBs抗体陰性であった。

また、R-PHA法によるHBs抗原力価の経過が把握されているものが7人中3人あり、内2例(図4 Case1と図5 Case6)は年々HBs抗原力価が減弱し、R-PHA法によるHBs抗原が陰性化していることが分かった。R-PHA法が陰性化した2012年のHBV-DNAは1人が 10^2 copies/ml(case1)、1人は 10^1 copies/ml(case6)であった。残る1人(case7)は2010年、2011年、2012年にR-PHA法によるHBs抗原検査を受診し3年ともに陰性であり、2012年のHBV-DNAは陰性であった。

D 考察

出生年1913年～1994年の肝炎ウイルス検診受診者4,999人についてR-PHA法並びに化学発光法2法によりHBs抗原検査を行い比較した。R-PHA法によるHBs抗原検査において(+)と判定された39人と(±)と判定された5人の合計44人は、R-PHA法並びに化学発光法2法が一致して陽性を示した。

さらにR-PHA法陰性群から化学発光法により12人のHBs抗原陽性者が検出された。いずれもHBs抗原5.00IU/ml未満の低値域で検出された。12人は全例HBc抗体陽性であり、内10人は、HBV-DNAも陽性であった。しかしHBV-DNAが陽性であった10人も、内3人が 10^2 copies/ml、7人が 10^1 copies/ml

を示し極めて低量であり、残る2人はHBV-DNAを検出できなかった。

また、その多くは出生年1926年～1955年の比較的高齢者群において検出された。

R-PHA法と化学発光法の乖離例12人中、R-PHA法によるHBs抗原力価の経過が把握されていた2例は、HBs抗原力価が徐々に減弱しており、陰転の過程をとらえた症例が含まれている可能性があるものと思われた。

乖離例の肝機能検査成績をみると、把握できた7人中、腹部エコー検査で脂肪肝を指摘された1人を除く6人において、観察できた期間内のAST・ALTはともに基準範囲内(30 U/L未満)であった。

以上のことから、化学発光法はHBVキャリアの検出率が高率であるものの、HBV検診の検査方法として、「凝集法等による定性検査」を全面的に変更するには至らないと思われた。

また、Prestoにおいては2人/56人、ARCHITECTにおいては11人/67人がスクリーニング検査陽性であったが、吸収確認試験で陰性となった。吸収確認試験陰性例は全例HBV-DNAが陰性であり、HBc抗体もHBs抗体が陽性であった1例を除き陰性が確認できている。HBV検診におけるHBs抗原検査に化学発光法を導入するに当たっては、スクリーニング検査が陽性と判定された検体は、必ずHBs抗体による吸収確認試験を行う必要があるものと思われた。

一方、R-PHA法において(±)と判定された例は陽性である可能性が極めて高く、HBc抗体測定や化学発光法による

HBs 抗原測定等により陽性の確認をする必要があると思われた。

E. 結論

HBV 検診 HBs 抗原検査法について、現在 HBs 抗原検査として主に用いられている測定方法である化学発光法を「凝集法等による定性検査」と比較検討した。凝集法による HBs 抗原陽性率に比べ、化学発光法 2 法は、検出率が高かった。

しかし R-PHA 法と化学発光法の乖離

例は、HBs 抗原 5.00IU/ml 未満の低値域で検出され、HBV-DNA は、極めて低量か検出できない例も存在した。HBV 検診 HBs 抗原検査法について、現行の「凝集法等による定性検査」を検出率のみから全面的に変更すべき理由は見当たらなかった。

参考文献

表1 出生年別対象者数

出生年	合計	男性	女性
1913～1920	29	4	25
1921～1925	64	16	48
1926～1930	192	87	105
1931～1935	200	88	112
1936～1940	338	162	176
1941～1945	371	189	182
1946～1950	602	336	266
1951～1955	492	268	224
1956～1960	450	253	197
1961～1965	424	211	213
1966～1970	371	198	173
1971～1975	504	257	247
1976～1980	358	169	189
1981～1985	246	80	166
1986～1990	218	60	158
1991～1994	140	19	121
件数	4,999	2,397	2,602

表2 出生年別に見たR-PHA法によるHBs抗原陽性率

	出生年区分	検査数	R-PHA(+)		R-PHA(±)		R-PHA陽性	
			+	陽性率	±	陽性率	陽性数	陽性率
合計	1913～1920	29	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1921～1925	64	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1926～1930	192	1	0.52%	0	0.00%	1	0.52%
	1931～1935	200	1	0.50%	0	0.00%	1	0.50%
	1936～1940	338	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1941～1945	371	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1946～1950	602	8	1.33%	1	0.17%	9	1.50%
	1951～1955	492	3	0.61%	0	0.00%	3	0.61%
	1956～1960	450	8	1.78%	1	0.22%	9	2.00%
	1961～1965	424	5	1.18%	1	0.24%	6	1.42%
	1966～1970	371	5	1.35%	0	0.00%	5	1.35%
	1971～1975	504	3	0.60%	2	0.40%	5	0.99%
	1976～1980	358	2	0.56%	0	0.00%	2	0.56%
	1981～1985	246	2	0.81%	0	0.00%	2	0.81%
	1986～1990	218	1	0.46%	0	0.00%	1	0.46%
1991～1994	140	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	
合計	4,999	39	0.78%	5	0.10%	44	0.88%	
男	1913～1920	4	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1921～1925	16	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1926～1930	87	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1931～1935	88	1	1.14%	0	0.00%	1	1.14%
	1936～1940	162	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1941～1945	189	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1946～1950	336	5	1.49%	1	0.30%	6	1.79%
	1951～1955	268	3	1.12%	0	0.00%	3	1.12%
	1956～1960	253	6	2.37%	0	0.00%	6	2.37%
	1961～1965	211	4	1.90%	1	0.47%	5	2.37%
	1966～1970	198	4	2.02%	0	0.00%	4	2.02%
	1971～1975	257	1	0.39%	2	0.78%	3	1.17%
	1976～1980	169	1	0.59%	0	0.00%	1	0.59%
	1981～1985	80	1	1.25%	0	0.00%	1	1.25%
	1986～1990	60	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
1991～1994	19	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	
合計	2,397	26	1.08%	4	0.17%	30	1.25%	
女	1913～1920	25	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1921～1925	48	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1926～1930	105	1	0.95%	0	0.00%	1	0.95%
	1931～1935	112	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1936～1940	176	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1941～1945	182	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1946～1950	266	3	1.13%	0	0.00%	3	1.13%
	1951～1955	224	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
	1956～1960	197	2	1.02%	1	0.51%	3	1.52%
	1961～1965	213	1	0.47%	0	0.00%	1	0.47%
	1966～1970	173	1	0.58%	0	0.00%	1	0.58%
	1971～1975	247	2	0.81%	0	0.00%	2	0.81%
	1976～1980	189	1	0.53%	0	0.00%	1	0.53%
	1981～1985	166	1	0.60%	0	0.00%	1	0.60%
	1986～1990	158	1	0.63%	0	0.00%	1	0.63%
1991～1994	121	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	
合計	2,602	13	0.50%	1	0.04%	14	0.54%	