

若年献血者の HBV マーカー陽性率と HBV ユニバーサルワクチネーション導入時の 諸問題についての検討

研究分担者 内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所 副所長
研究協力者 星 友二 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部 係長

研究要旨

2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの、全国の初回献血者 1,079,341 人（男性：619,582 人、女性：459,759 人）を対象として、出生年別の HBs 抗原陽性率、HBc 抗体陽性率の調査を行った。公費負担による「B 型肝炎母子感染防止対策事業」開始以降の、1986～1990 年出生者の HBs 抗原陽性率は男性 0.07%、女性 0.05%、HBc 抗体陽性率は男女ともに 0.54%であった。1991～1995 年出生者の HBs 抗原陽性率は男性 0.03%、女性 0.02%、HBc 抗体陽性率は男性 0.28%、女性 0.22%であった。

HBV のユニバーサルワクチネーション（UV）導入時に問題となる HBs 抗体保有者の HBV 感染、ならびに現時点でのワクチンエスケープ変異株（VEM）の存在を調査した。低力価の HBs 抗体保有者における HBV の初感染と考えられる 24 例を確認し、可能な場合は追跡調査を行った。HBV-DNA は検出日以降 10～20 日間程度の低濃度ウイルス血症が認められたが、HBc 抗体の出現時期に DNA は陰性化した。経過中に HBV-DNA 量・ALT とともに上昇は認められず、ワクチン接種による B 型肝炎発症予防効果が確認された。外国型 HBV である遺伝子型 Ae や Ba に対しても同様の効果が認められた。また、輸血用血液の核酸増幅検査（NAT）で HBV 陽性となった献血者 1331 例中、VEM の変異部位である HBs 抗原 126 番目のアミノ酸置換は 51 例（3.8%）で、145 番目のアミノ酸置換は 71 例（5.3%）で認められた。双方置換が 4 例（0.3%）あり全体で VEM が見られたのは 118 例（8.9%）であった。HBc 抗体陰性群と HBc 抗体陽性群とを比較すると、126 番目のアミノ酸で 4.5 倍、145 番目のアミノ酸では 20 倍 HBc 抗体陽性群での置換率が高かった。

A. 研究目的

1986 年から開始された公費負担による「B 型肝炎母子感染防止対策事業」の成果により、それ以降の出生児には B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアが激減したといわれている。しかしながら、防止対策の不成功例や防止対策非対象者への水平感染などにより、若年者に予想以上のキャリア・既感染者が存在するとの報告もある。1986 年以降出生の若年者に注目して、出

生年別の HBs 抗原陽性率ならびに HBc 抗体陽性率を調査した。

HBV の UV 導入時に問題となる HBs 抗体保有者の HBV 感染、ならびに現時点での VEM の存在を調査した。HBs 抗体保有者でも HBV 感染を起こすことが知られ、HB ワクチンの肝炎発症予防効果や外国型 HBV に対する効果を検証する事を目的とした。また UV 導入前に VEM がどの程度本邦に存在するのかを検討するため

に、NAT スクリーニングで HBV が陽性となった献血者のデータ解析を行った。これらのデータは UV 導入後の効果評価や問題点等を検討するための基礎データとなると考えられる。

B. 研究方法

2010年4月から2012年3月までの全国の初回献血者1,079,341人（男性：619,582人、女性：459,759人）を対象として、出生年別の献血者数、輸血用血液のスクリーニング検査（CLEIA法）でHBs抗原陽性（吸収試験陽性）と判定された献血者数ならびにHBs抗原陰性・HBc抗体陽性者数の調査を行い、それぞれの陽性率を算出した。

NATで検出されたHBV-DNA陽性例のうち、HBs抗原陰性、HBc抗体陰性でHBs抗体陽性の24例を対象として、HBs抗体保有者のHBV感染の調査を行った。HBs抗原検査、HBc抗体検査、HBs抗体検査はEIA法で、HBc抗体陽性検体はHI法により力価の測定を行った。HBV遺伝子型はPCR direct sequence法により塩基配列を決定し、分子系統樹解析により判定した。HBVサブタイプも同様に塩基配列から推定し、ウイルス濃度はTaqMan PCR法で測定した。

1999年～2013年までのNATで検出されたHBV陽性献血者1331例を対象として、UV導入前のVEMの存在を調査した。HBVの塩基配列はS領域193bp（nt.475-667）をnested PCR法で増幅後、ダイレクトシーケンス法で決定した。塩基配列からアミノ酸配列に変換し、ワクチンエスケープ変異部位であるHBs抗原の126番目アミノ酸置換（I or T→他のアミノ酸：T126S）と、145番目アミノ酸置換（G→他のアミノ酸：G145R）について、アミノ酸置換の有無を確認し頻度を算出

した。

C. 研究結果

1986～1990年出生者のHBs抗原陽性率は男性0.07%、女性0.05%、HBc抗体陽性率は男女ともに0.54%であった。

1991～1995年出生者のHBs抗原陽性率は男性0.03%、女性0.02%、HBc抗体陽性率は男性0.28%、女性0.22%であった。最若年の1996年以降の出生者では男女ともにHBs抗原ならびにHBc抗体の陽性者はいなかった。

NATでHBV-DNAが検出されたHBs抗体陽性、HBs抗原陰性、HBc抗体陰性の24例は、すべて感染初期例と考えられた。HBV遺伝子型はC：13例、Ae：6例、Ba：3例、Bj：2例で、国内におけるHBVキャリアの遺伝子型分布と比較すると、Aeの割合が高かった。HBV-DNA検出日以降10～20日間程度の低濃度ウイルス血症が認められたが、HBc抗体の出現時期にDNAは陰性化した。経過中にHBV-DNA量・ALTともに上昇は認められず、ワクチン接種によるB型肝炎発症予防効果が確認された。また外国型HBVである遺伝子型AeやBaに対しても同様の効果が認められた。

同じくNATでHBV-DNAが検出された1331例中、VEMの変異部位であるHBs抗原126番目のアミノ酸置換は51例（3.8%）で、145番目の置換は71例（5.3%）であった。双方置換が4例（0.3%）ありVEMが見られたのは118例（8.9%）であった。また、HBc抗体陰性の867例では126番目が15例（1.7%）、145番目が6例（0.7%）に置換が認められたのに対し、HBc抗体陽性の464例では126番目が36例（7.8%）、145番目が65例（14.0%）、双方置換が4例（0.9%）確認された。両者の重複が少ないことから、リンクした変異でないと推察された。また

VEM 部位のアミノ酸置換は特定のアミノ酸に代わるのではなく、多様性があることも示された。

D. 考察

母子感染防止対策が開始された 1986 年以降の出生者では、HBs 抗原ならびに HBc 抗体の陽性率は低値である。しかし 1991 年以降の出生者だけを比較すると年齢が上がるとともに HBs 抗原、HBc 抗体陽性者数が増加しており、感染初期例と考えられる例も散見された。献血者集団でも近年の感染初期例では、欧米型の遺伝子型 Ae が 20%以上を占めており、キャリア化の危険性が危惧される。遺伝子型 Ae の感染は 20 から 30 歳代が大半を占めており、UV などの対策が急務であると考えられる。

ワクチン接種による HBs 抗体保有者でも HBV の初感染例が認められた。HBs 抗体は HBV の感染そのものをブロックできるのか、あるいは肝への感染はブロックできないが、肝炎の発症を抑えることはできるのか。輸血用血液では HBc 抗体陽性であっても、HBs 抗体が 200mIU 以上であれば輸血 HBV 感染例は確認されていない。Stramer らの報告やわれわれの追跡調査のデータからも、HBs 抗体価が低い場合には低濃度ウイルス血症が数週間確認され、HBc 抗体の陽転も認められるため、肝への感染は起きていると考えられる。一方、ALT の上昇や高濃度のウイルス血症は認められないため、肝炎の発症を抑えることは確かであると考えられた。

UV 導入前の本邦に、すでに HBV 陽性献血者において VEM が約 9%存在していることが判明した。HBc 抗体陽性群の VEM 置換率は、HBc 抗体陰性群に比べ 126 番目で 4.5 倍、145 番目では 20 倍高く、HBc 抗体が陽性となる時期以降に

VEM が発生する可能性が示唆された。また HBV の自然感染下でも VEM が発生することが知られており、VEM の発生機序やどのような経路で感染が拡大しているのかは興味のあるところである。

しかし、今回の HBc 抗体陰性群での検討で、VEM による新規の感染例があることや感染状況の一部を把握できたことは、UV 導入以降の問題解決や効果を評価するためのデータとして、有用なものであると考えられ、UV 導入後の VEM 置換率の変化把握や対策を講じるための基礎データとなり得る。

E. 結論

公費負担による「B 型肝炎母子感染防止対策事業」開始以降の、1986～1990 年出生者の HBs 抗原陽性率が男性 0.07%、女性 0.05%、HBc 抗体陽性率は男女ともに 0.54%であった。1991～1995 年出生者の HBs 抗原陽性率は男性 0.03%、女性 0.02%、HBc 抗体陽性率は男性 0.28%、女性 0.22%であった。

ワクチン接種による HBs 抗体保有者の HBV 感染は、低濃度のウイルス血症は認められたが、B 型肝炎発症予防効果は確認された。外国型 HBV である遺伝子型 Ae や Ba に対しても同様の効果が認められた。

UV 導入前の本邦において、すでに VEM が HBV 陽性者の約 9%に存在していることが判明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Taira R, Satake M, Momose S, Hino S, Suzuki Y, Murokawa H, Uchida S, Tadokoro K. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with

- occult HBV infection in Japan. Transfusion, 2013; 53: 1393-1404.
2. Uchida S, Tadokoro K, Takahashi M, Yahagi H, Satake M, Juji T. Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood. Transfusion Medicine, 2013; 23: 416-422.
 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 Registeries No.20 29-38, 2014.
 4. 内田茂治. 輸血用血液の肝炎対策 —血液スクリーニングの現況—日本臨床新ウイルス性肝炎学 —最新の基礎・臨床研究情報— 73 増刊号 9: 699-704, 2015.

スクリーニングで検出されたHBVエス
ケープ変異株の頻度. 第39回日本血
液事業学会総会 (2015年10月 大阪)

2. 学会発表

1. 星友二、山岸尚仁、長谷川 隆、安藤菜穂子 遠田静穂、五反田裕子、内田茂治、永井 正、佐竹正博：輸血用血液のスクリーニングにおけるHBs抗体基準200mIU/mLについての検証. 第63回日本輸血・細胞治療学会総会 (2015年5月 東京)
2. 長谷川 隆、安藤菜穂子 相馬静穂、山岸尚仁、星友二、五反田裕子、内田茂治、永井 正、佐竹正博、田所憲治：個別NAT導入後に検出されたHBV-NAT陽性(HBsAg・HBcAb陰性)血液の解析. 第63回日本輸血・細胞治療学会総会 (2015年5月 東京)
3. 星友二、長谷川 隆、相馬静穂、安藤菜穂子、山岸尚仁、五反田裕子、永井 正、内田茂治、佐竹正博、田所憲治：NAT

学童期における HBV 水平感染についての検討

研究分担者 山崎一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター
共同研究者 八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター長
八坂貴宏 長崎県上五島病院 院長
白濱 敏 長崎県上五島病院 名誉院長

研究要旨

長崎県離島において 1985 年から 1992 年において 8 才から 15 才の小中学生を対象に HBs 抗原スクリーニングを行い 1,616 人（出生年 1969～1984 年）が受診した。HBs 抗原陽性率は 1.8%であった。このスクリーニングにおいて凍結保存した血清を用いて、HBV 非キャリアの HBc 抗体を測定し、HBs 抗原陰性者の水平感染リスクについて検討した。HBs 抗原陰性者 1,558 例において HBc 抗体陽性者は 125 例（8.0%）であった。学童期に年齢上昇に伴う HBc 抗体の陽性率の上昇は認めなかった。また、同世代の HBs 抗原陽性キャリア率と HBc 抗体の陽性率に関連は認めなかった。さらに初回受診時 HBc 抗体陰性者 710 例において、その後の HBc 抗体価を検討したところ 1.0 以上に陽転化した症例は 11 例（1.5%）であった。陽転化した 11 例の HBc 抗体価は 10 例が 1.1～1.9 と低力価で、その後も経過が追えていた 9 例はいずれも陰性化していた。（結論）HBs 抗原陽性率 1.8%の同世代の HBc 抗体陽性率は 8.0%であった。また学童期に HBc 抗体価が 10 以上に陽転化した症例は認めなかった。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルスの感染経路として、主に母児間垂直感染があるが、乳幼児期の水平感染がある。小児期の水平感染においては、不顕性感染を含めてどの程度の割合で感染が発生しているのか不明である。

小児期に水平感染のリスク予防の観点から、ユニバーサルワクチンによる接種の問題が議論されているが、推奨する根拠としての水平感染のリスクの程度について検討する。

B. 研究方法

1985年から1992年に上五島在住の小学生および中学生を対象に行った。検査費用の負担はすべて上五島病院が負担した。

HBs抗原の測定は当時RPHA法で行われた。HBs抗原陰性者の凍結保存血清を用いてHBc抗体をCLEA法で測定した。またHBc抗体価10以上の症例については高感度HBs抗原で再検した。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、患者の個人情報は

すべて秘匿された状態で扱った。

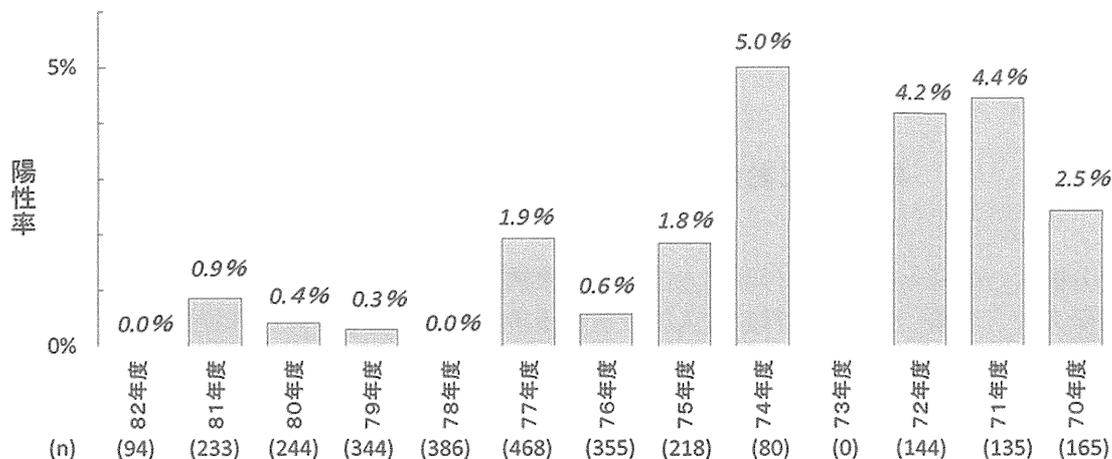
HBs抗原スクリーニングについては保護者、学校教員に対し説明を行い希望者のみが受診した。また残余血清は凍結保存し、後日再検またはB型関連マーカーの追加測定を行う旨についても合わせて説明した。

C. 研究結果

1) HBs 抗原スクリーニング受診者
スクリーニング受診者は 1,616 人であった。その背景を表 1 に示す。その後も再受診の制限はせず希望者は HBs 抗原を測定し血清を凍結保存したが、再受診者は 739 例（46%）になった。再受診者 739 例中、2 回受診者は 451 人、3 回受診者は 89 人、4 回受診者は 148 人、5 回受診者は 51 人であった。

表1 スクリーニング受診者の背景

受診者	1,616人
採血時年齢中央値(才)	11.5 (8 - 16)
出生年	1969年～1984年
男 n(%)	828人 (51.2)
再受診者 n(%)	739人 (45.7)



(図1) 出生年度別HBs抗原陽性率

2) HBs 抗原陽性率

スクリーニング受診者 1,616 人において HBs 抗原 (RPHA 法) が陽性であったのは 29 人 (1.8%) であった。

出生年度別の陽性率を図 1 に示す。1974 年度以前は 3% を超える高い陽性率であった。

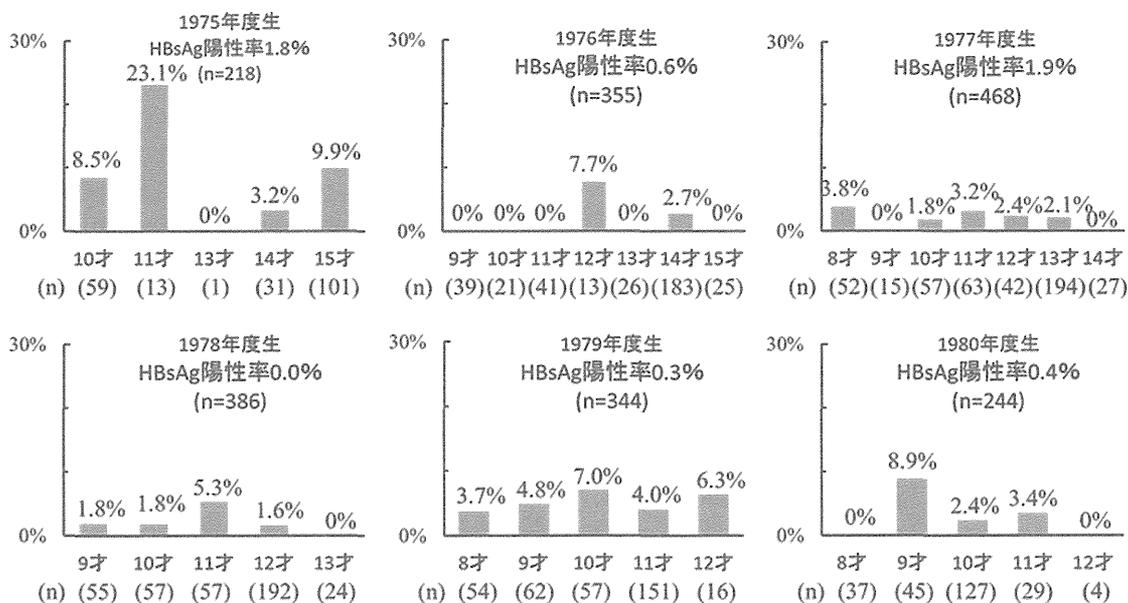
3) 非 HBV キャリアにおける HBc 抗体陽性率

スクリーニング受診者 1,616 人において HBs 抗原 (RPHA 法) が陽性であったのは 29 人 (1.8%) であった。HBs 抗原 (RPHA 法) 陽性者 29 人を除した 1,587 人において、測定に十分な保存血清量が残っていた 1,563 人の HBc 抗体 (CLEIA 法) を測定した結果、陽性者は 130 人 (8.3%) であった。

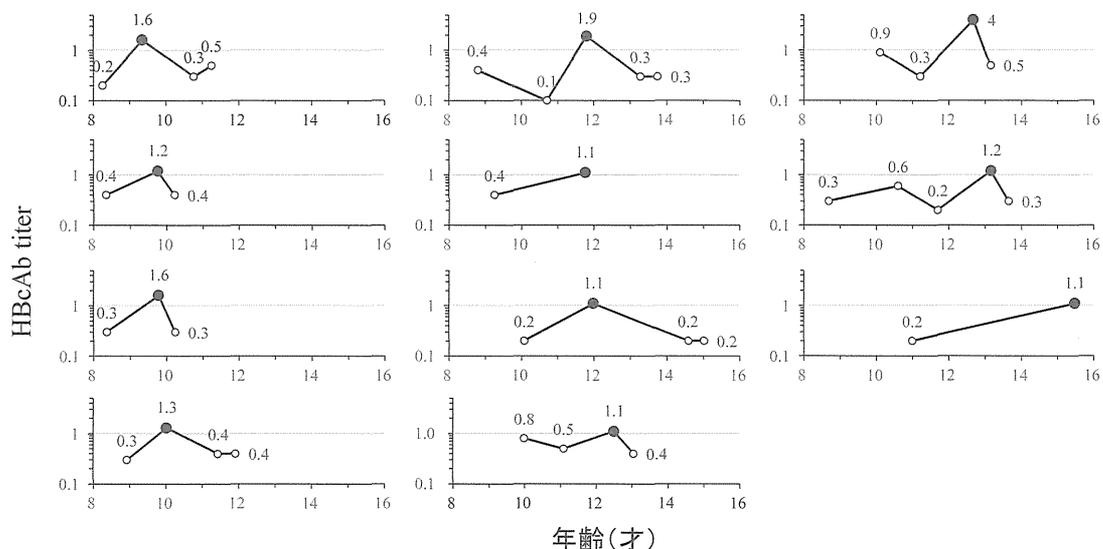
HBc 抗体陽性者 130 人中、抗体価 10 以上でかつ HBs 抗体 (PHA 法) 陰性であった 9 例において、ICT-CLEIA 法により HBs 抗原を再検した。ICT-CLEIA 法で HBs 抗原陽性またはボーダーライン判定は 5 例であった。HBV キャリアまたはその可能性が否定できない 5 例を除外した 1,558 例の HBc 抗体陽性者は 125 例 (8.0%) であった。

4) 学童期における HBc 抗体価の年齢に伴う推移

図 2 に HBc 抗体価の年齢に伴う推移を、出生年別に示した。年齢に伴う推移を追えた、1975 年出生者、1976 年出生者、1977 年出生者、1978 年出生者、1979 年出生者、1980 年出生者を対象にした。8 才から 15 歳までの小中学時期において HBc 抗体陽性率が上昇する傾向はなかった。



(図2) 出生年別の学童期におけるHBc抗体陽性率の推移



(図3)HBc抗体が陽転化した11症例の抗体価の経時推移

5) HBc 抗体の陽転率

HBV キャリアまたはその可能性が否定できない症例を除外した 1,558 例のうち、HBc 抗体陰性 1,433 例においてその後複数回スクリーニングを受診した者は 710 例 (49.5%) であった。710 人中陽転者は 11 人 (1.5%) であった。陽転化した 11 人の HBc 抗体価の経時推移を図 3 に示す。陽転化したときの抗体価は 1.1~4.0 で、10 例は 1.1~1.9 と低力価であった。また陽転化後の経過が追えた 9 例はいずれも後陰性化し、HBc 抗体の陽転化は一過性であった。

D. 考察

長崎県の離島において 1985 年から 1992 年において 8 才から 15 才までの学童期における HBs 抗原スクリーニングが行われ、HBs 抗原陽性率は 1.8% であった。このスクリーニングの際、凍結保存された血清を用いて、HBs 抗原陰性者に対する水平感染のリスクについて検討した。HBs 抗原陰性者 1,558 例について HBc 抗体を測定し、抗体価 1 以上の陽性者は 125 例 (8.0%) であった。

また各出生年のごとにおいて、8 才から 15 才までの HBc 抗体の陽性率を検討したが、陽性率の上昇は認めなかった。また同世代の HBV キャリア率と対比したが、キャリア率が高い世代の非キャリアの HBc 抗体陽性率が高いということはなかった。

HBc 抗体陰性者 710 例においてその後の HBc 抗体価の推移を検討した。陽転化例は 11 例 (1.5%) であった。そのうち 10 例は 1.1~1.9 の低力価で、陽転化後の経過が追

えた 9 例はいずれも一過性の陽性で、その後陰性化し持続陽性例は認めなかった。これらの症例は、HBV 感染後 integrate されなかったのか、または非特異反応であるのかは、今回検討できていない。

いずれにしても学童期において HBc 抗体陽性価が陰性から 10 COI 以上に上昇するような症例は認めなかった。学童期の HBc 抗体陽性率は 8.0% であったが、これは学童期以前の水平感染による可能性が考えられた。

E. 結論

HBs 抗原陽性率 1.8% の同世代学童期集団において HBc 抗体陽性率は 8.0% であった。また学童期において水平感染のリスクは高くない。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

1950 ～ 1985 年出生年集団における垂直感染由来と 水平感染由来別にみた HBV 持続感染者数の推定

研究分担者 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

研究要旨

【目的】1950-85 年に出生した集団のうち B 型肝炎ウイルス持続感染者 (HBV キャリア) 数および率の推定と垂直および水平感染由来の割合の推定を試みた。

【方法】人口動態統計および厚労省疫学研究班による大規模疫学研究結果、国立感染症研究所ファクトシート等を元に数理モデルにより HBV キャリア率の推定を行った。また、各年次毎、出生児の母親の年齢をから出生年別の HBs 抗原陽性率、HBe 抗原陽性率を参照し、児への HBV 母子感染の有無を一定の仮定を於いて推定し 36 年間 (1950-85 年) 分を集計した (用いた資料、推定方法は別添文献参照)。

【結果】垂直感染由来の HBV キャリア率は 36 年間 (1950-85 年) のいずれの出生年においても男女ともほぼ 0.3% と推定された。1950 年から 1985 年に出生した HBV キャリア推定数の合計は 522,500 (355,488 - 693,606) 人、うち垂直感染由来は合計 197,574 人 (149,505 - 288,709) (37.8%) となった。出生年が 1950-1970 年である集団は水平感染由来の HBV キャリアである児の割合が、1970 年以後の出生集団と比べて高いことが推定された。一方、同 HBV 母子感染対策事業開始直前、すなわち 1980 年代に出生した集団における垂直感染由来の割合は高く、70-90% と推定された。

【考察】1950-85 年に出生した集団の HBV キャリアにおける母子及び水平感染由来の推定割合から、HBV 感染対策には水平感染対策も重要であることが示唆された。1980 年代に出生した HBV キャリア集団のうち、母子感染由来が 7-9 割を占めることが推定されたことから、垂直感染予防対策の効果は大きかったものと推定される。

A. 研究目的

1950-85 年に出生した集団のうち B 型肝炎ウイルス持続感染者 (HBV キャリア) 数および率の推定と垂直および水平感染由来の割合の推定を試みた。

B. 研究方法

人口動態統計および厚労省疫学研究班による大規模疫学研究結果、国立感染症研究所ファクトシート等を基に、一定の仮定をおいて、数理モデルによる推定を行った (用いた資料、推定方法は別添文

献参照)。

C. 研究結果

推計結果を図 1 に示す。1950 年から 1985 年に出生した HBV キャリア推定数は 522,500 (95%CI: 355,488 ~ 693,606) 人、うち垂直感染由来は 197,574 (95%CI: 149,505 ~ 288,709) 人 (37.8%) となった。男女別にみると、HBV キャリアのうち男性では垂直感染由来と水平感染由来が 1:2.20 であるのに対し、女性では 1:1.06 とほぼ同数であると推定された。

1950-1970 年の出生年が早い集団では水平感染由来の割合がさらに高いことが推定された。

一方、1970 年以降の出生集団では、特に水平感染由来の HBV キャリア数の減少が認められる。同対策事業開始直前の 1980 年代の出生集団では、垂直感染由来の HBV キャリアが 70-90% を占めると推定された。

D. 考察

1950-85 年に出生した集団の HBV キャリアにおける母子及び水平感染由来の

推定割合から、HBV 感染対策には水平感染対策も重要であることが示唆された。

1980 年代に出生した HBV キャリア集団のうち、母子感染由来が 7-9 割を占めることが推定されたことから、垂直感染予防対策の効果は大きかったものと推定される。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

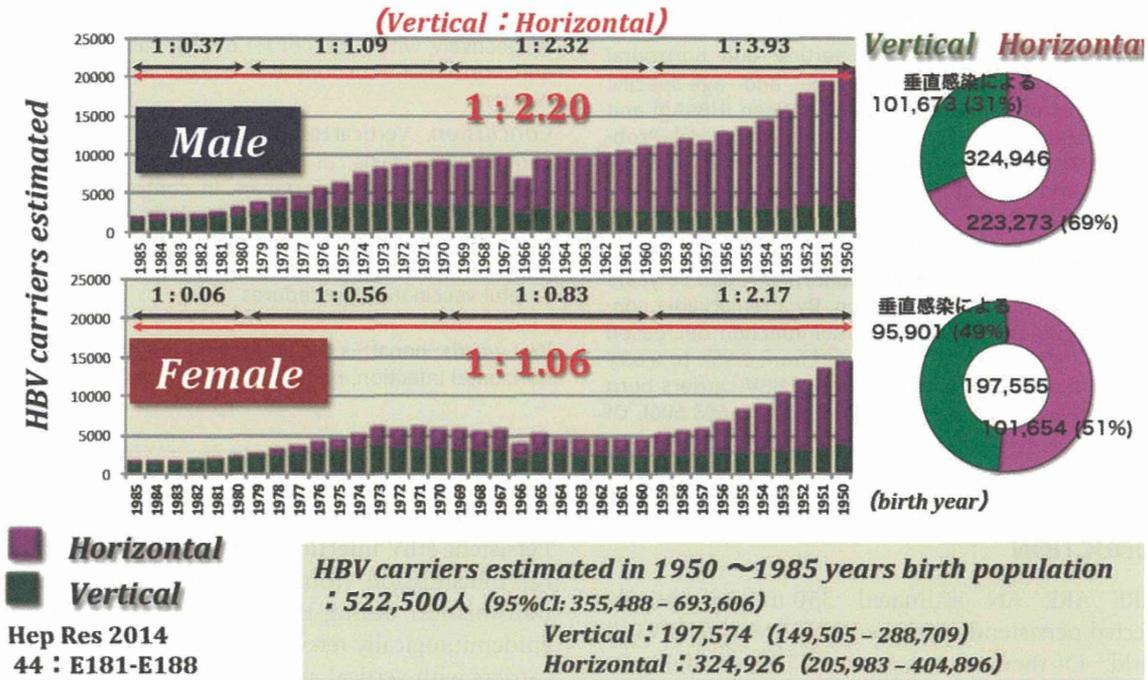


図 1. 性・出生年別にみた、1950~1985 年出生集団における垂直感染由来と水平感染由来別にみた HBV 持続感染者数

Original Article

Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950–1985 in Japan

Tomoki Sato,¹ Son Huy Do,¹ Takako Asao,¹ Tomoyuki Akita,¹ Keiko Katayama,¹ Kozo Tataru,² Yuzo Miyakawa³ and Junko Tanaka¹¹Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, ²Japan Public Health Association, and ³Miyakawa Memorial Research Foundation, Tokyo, Japan

Aim: We estimated numbers of persons, born between 1950 and 1985 in Japan, who were persistently infected with hepatitis B virus (HBV) through vertical and horizontal infections.

Methods: HBV carrier rates with vertical and horizontal infections were computed using sex- and age-specific prevalence rates of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B e-antigen (HBeAg) by mathematical model. Probabilities of vertical HBV transmission in babies born to carrier mothers with and without HBeAg were presumed to be 90% and 10%, respectively.

Results: HBV carrier rates with vertical infection stayed constant at approximately 0.3% in birth cohorts through 36 years (1950–1985), both in men and women. By a remarkable constant, HBV carrier rates with horizontal infection decreased steadily from 1.43% to 0.10% in men and from 0.95% to 0.03% in women. The estimated total number of HBV carriers born between 1950 and 1985 was 522 500 (355 488–693 606). Of

them, the numbers of HBV carriers with vertical and horizontal infections were 197 574 (149 505–288 709) and 324 926 (205 983–404 896); they accounted for 37.81% and 62.19%, respectively, with a ratio of 1:1.64. The ratio between vertical and horizontal infections was 1:2.20 in men and 1:1.06 in women.

Conclusion: Vertical HBV infection had stayed constant until immunoprophylaxis of mother-to-baby transmission was implemented in 1986 in Japan. In contrast, horizontal HBV infection decreased over years. The decrease would be due to many factors, including improved socioeconomic environments, advanced medical maneuvers and equipment, and careful vaccination procedures.

Key words: hepatitis B e-antigen, hepatitis B virus carrier, horizontal infection, newborns, vertical infection

INTRODUCTION

THERE ARE AN estimated 350 million people infected persistently with hepatitis B virus (HBV) in the world.¹ Of them, the majority (75%) are living in Asia, and approximately 25% die of serious long-term complications of HBV infections, such as decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).²

Persistent HBV infection is mainly established by vertical transmission from carrier mothers or horizontal transmission during their infancy. It is clinically and epidemiologically relevant to examine numbers of HBV carriers with vertical and horizontal transmissions, and the ratio between them, because different strategies are required to prevent each of them.

Hepatitis B e-antigen (HBeAg) in the serum of carrier mothers is a useful marker for a high possibility of vertical transmission. Persistent HBV infection is established in 90% of babies born to carrier mothers with HBeAg,^{3–6} while only in 10% of babies born to those without HBeAg.⁷ Thus, it is possible to estimate the number of vertical HBV infection in babies born to a given cohort of mothers in whom prevalence rates of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and HBeAg are known.

Correspondence: Professor Junko Tanaka, Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan.

Email: jun-tanaka@hiroshima-u.ac.jp

Financial disclosure: None to declare.

Conflict of interest: None.

Received 11 October 2013; revision 15 November 2013; accepted 2 December 2013.

Vertical HBV transmission can be prevented by passive and active immunoprophylaxis of babies born to carrier mothers with hepatitis B immunoglobulin and vaccine. Since 1986, the national immunoprophylaxis program was implemented in babies born to HBeAg positive carrier mothers in Japan. It is efficient in preventing mother-to-baby transmission, except in babies who have been infected with HBV *in utero*.⁸

In this study, numbers of vertical and horizontal HBV infection were estimated for men and women who were born during the 36 years between 1950 and 1985, before immunoprophylaxis was started in Japan.

METHODS

Study cohorts

FROM THE VITAL Statistics of Japan,⁹ the following data were obtained for the Japanese born during 1950–1985: (i) the number of births by sex; (ii) the number of deliveries by mothers in 5-year age groups; (iii) sex ratio of newborns; and (iv) the mortality rate. From the census in Japan, the number of subpopulation stratified by sex and age at 2005 was obtained.¹⁰

HBV markers in study cohorts

Hepatitis B surface antigen positive rates stratified by sex and birth year were obtained for the first-time blood donors during 1995–2000 in Japan,¹¹ and from the fact sheet on HBV by the National Institute of Infectious Diseases.⁷ HBeAg positive rates among HBsAg positive women grouped by 10 years were reported by Sasaki *et al.*¹² The study design conformed to the 1975 Declaration of Helsinki.

Assumptions

We assumed that age-specific HBV carrier rates in mothers who were born before 1930 to be the same as those in the birth group from 1931 to 1935, which is the oldest birth group among studied subjects.¹¹ The possibility of HBV transmission to her baby was assumed to be 90% for a carrier mother with HBeAg, and 10% for a carrier mother without HBeAg.⁷

Estimation

Estimation of the numbers of HBV carriers with vertical infection in birth groups notched by 1 year from 1950 to 1985

1 The number of babies born to HBV carrier mothers in 1-year notched birth year j ($j = 1950, 51, 52, \dots$,

85:36 points) was estimated by the equation: $\Sigma_i (N_{ji} * S_{ji})$; numbers of births to mothers in the age group "i", N_{ji} ($i = 1$ for 15–19 years old [y.o.], $i = 2$ for 20–24 y.o., . . . , $i = 7$ for 45–49 y.o.) (Fig. 1) and HBV carrier rate in the corresponding age group of mothers, S_{ji} ($i = 1$ for birth in $[j - 19] - [j - 15]$, $i = 2$ for birth in $[j - 24] - [j - 20]$, . . . , $i = 7$ for birth in $[j - 49] - [j - 45]$).

- The numbers of babies whose mothers were positive and negative for HBeAg were estimated using a group-specific HBeAg positive rate E_i (Fig. 1), and HBeAg negative rate, $1 - E_i$, by the respective equations: $\Sigma_i N_{ji} * S_{ji} * E_i$ and $\Sigma_i N_{ji} * S_{ji} * (1 - E_i)$.
- The number of HBV carrier babies with vertical infection (CV_j) was estimated by the formula: $CV_j = 0.1 * \Sigma_i N_{ji} * S_{ji} * (1 - E_i) + 0.9 * \Sigma_i N_{ji} * S_{ji} * E_i$.
- Using the sex ratio (G_j), the numbers of HBV carriers with vertical infection (CV^M_j) for men and (CV^F_j) for women were calculated in birth groups notched by 1 year, by the respective equations: $CV^M_j = G_j / (1 + G_j) * CV_j$ and $CV^F_j = 1 / (1 + G_j) * CV_j$.
- Finally, rates of HBV carriers with vertical infection in men ($BS^M V_j$) and women ($BS^F V_j$), respectively, to total number of birth in men (N^M_j) and women (N^F_j) were estimated in birth groups notched by 1 year by respective equations: $(BS^M V_j) = CV^M_j / N^M_j$ and $(BS^F V_j) = CV^F_j / N^F_j$ with 95% confidence interval (CI).

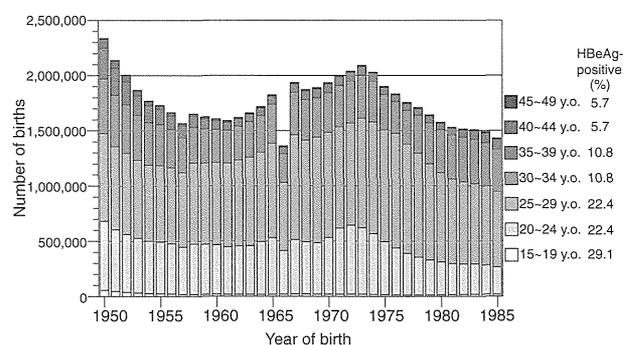


Figure 1 Number of births from mothers in 5-year age groups shifting during 1950–1985. Each component in bar graphs indicates number of live births stratified by the age of mother (15–19, 20–24, . . . , 45–49 years old). Age-specific hepatitis B e-antigen positive rates among hepatitis B virus carrier women are shown on the right.

Estimation of the number of HBV carriers with horizontal infection in birth groups notched by 1 year from 1950 to 1985

At first, number of HBV carriers was calculated by multiplying the number of births (N_j^M and N_j^F) by the HBV carrier rate in men and women in 1-year notched birth year j (33 points; 1950–1982), which were calculated by the 5-year moving average method, and that in birth year j (3 points; 1983–1985) was assumed as the same as that in the birth year cohort of 1982. The number of HBV carriers with horizontal infection (CH_j^M and CH_j^F) was calculated by subtracting the estimated number of HBV carriers with vertical infection (CV_j^M and CV_j^F) from the estimated total number of HBV carriers.

Estimation of the number of HBV carriers taking into account the mortality rate at 2005

Multiplying the numbers of HBV carriers in 1-year notched birth groups by the corresponding sex- and age-specific survival rates at 2005, the numbers of HBV carriers presumed to be alive at 2005 were obtained. They were summed to estimate the total numbers of HBV carriers.

Statistical analysis

We constructed 95% CI for the rate of HBV carriers with vertical infection using 95% CI for production of two positive rates (see Appendix for details). The χ^2 -test was used for comparison of HBV carrier rates with vertical

and horizontal infections. A P -value less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

RESULTS

HBV carrier rates and proportions of vertical and horizontal transmissions during 1950–1985

FIGURE 2 ILLUSTRATES HBV carrier rates in men and women born between 1950 and 1985 in Japan. HBV carrier rates decreased gradually both in men and women during these years, from 1.75% to 0.30% and from 1.27% to 0.23%, respectively.

Contribution of vertical or horizontal infection to carrier rates was estimated by a mathematical model described in Methods. The rate of HBV carriers with vertical infection stayed constant at approximately 0.3% in birth cohorts between 1950 and 1980, and decreased to 0.20% in the birth cohort of 1985. By a remarkable contrast, the rate of HBV carriers with horizontal infection decreased gradually between 1950 and 1985 both in men and women, from 1.43% to 0.10% and from 0.95% to 0.03%, respectively. The extent of decrease, in the rate of HBV carriers with horizontal infection, was higher for men than women (1.33% vs 0.92%, $P < 0.001$). The difference in HBV carrier rate with horizontal infection between men and women was statistically significant in groups born before 1972 ($P < 0.05$).

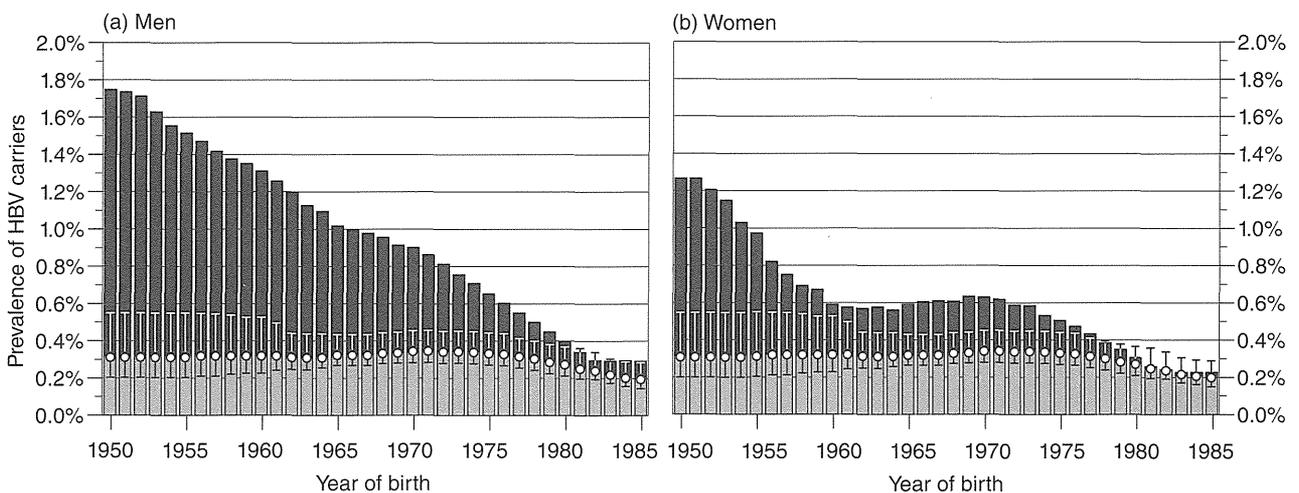


Figure 2 Hepatitis B virus (HBV) carrier rates and proportions of vertical and horizontal transmissions in yearly birth groups during 1950–1985. HBV carrier rates of vertical and horizontal transmissions are shown. Bars indicate the 95% confidence interval of vertical transmission rate. (a) Men, (b) women. ■, horizontal transmission; □, vertical transmission.

Estimation of the numbers of HBV carriers with vertical and horizontal infections in birth groups notched by 1 year between 1950 and 1985

Estimated numbers of HBV carriers with vertical and horizontal transmissions in 1-year notched birth

cohorts during the 36 years between 1950 and 1985 are illustrated in Figure 3, both for men and women. The results are summarized in Table 1.

The estimated total number of HBV carriers born between 1950 and 1985 was 522 500. Of them, the estimated number of HBV carriers with vertical infection was 197 574, and those with horizontal infection was

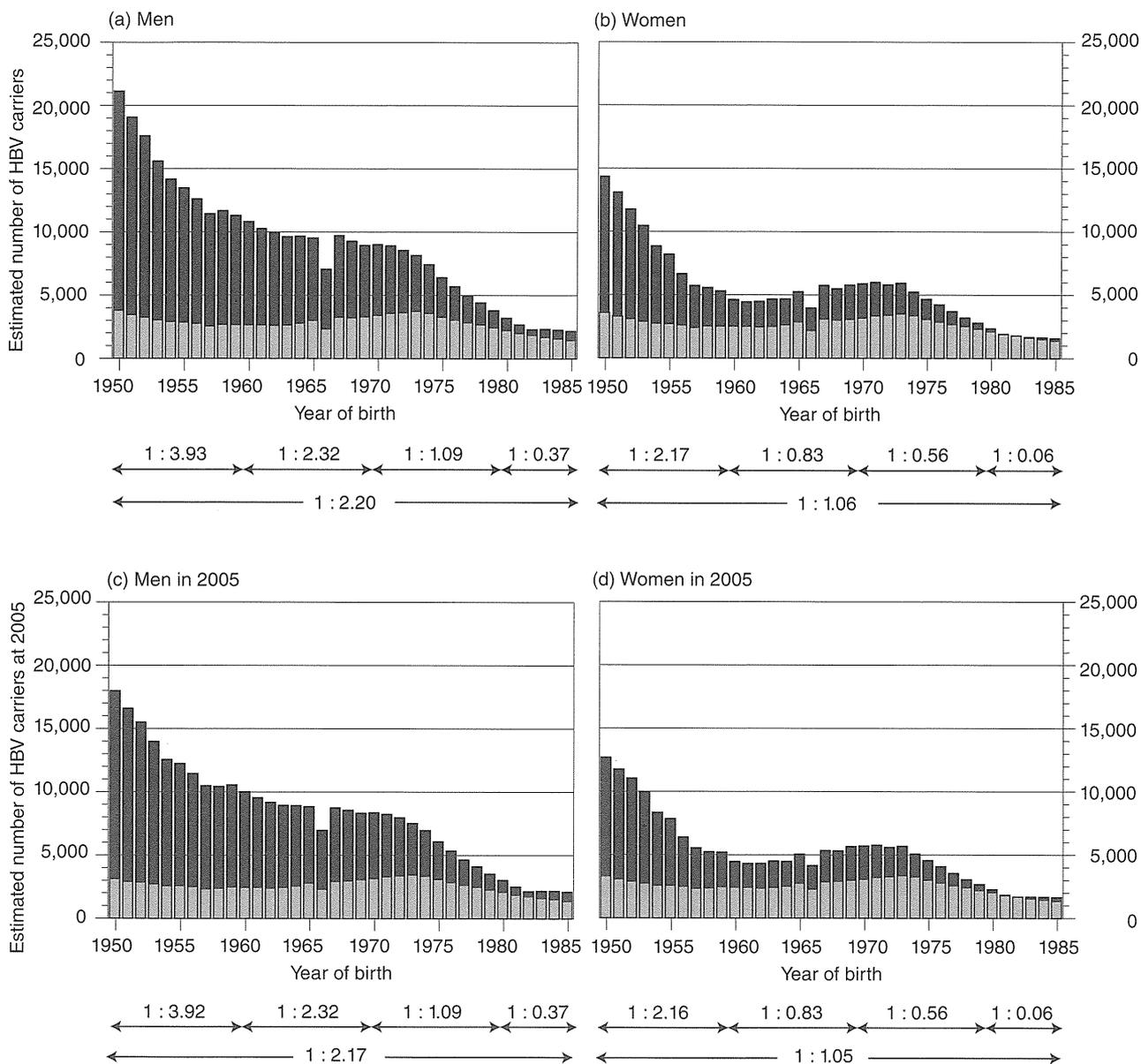


Figure 3 Estimated numbers of hepatitis B virus (HBV) carriers with vertical or horizontal transmission who were born during the 36 years between 1950 and 1985 and alive in 2005 in yearly birth groups. The ratio of the number of HBV carriers between vertical and horizontal transmissions are shown below for indicated time periods. (a) Men, (b) women, (c) men in 2005, (d) women in 2005. ■, horizontal transmission; □, vertical transmission.

Table 1 Estimated numbers of hepatitis B virus carriers with vertical or horizontal transmission who were born during the 36 years between 1950 and 1985 and alive in 2005

	Estimated number of HBV carriers (95% confidence interval)		
	Total	With vertical transmission	With horizontal transmission
Whole			
Total	522 500 (355 488–693 606)	197 574 (149 505–288 709)	324 926 (205 983–404 896)
Men	324 945 (235 765–414 592)	101 673 (76 948–148 542)	223 273 (158 817–266 047)
Women	197 555 (119 723–279 014)	95 901 (72 557–140 167)	101 654 (47 166–138 847)
In 2005			
Total	486 038 (329 981–646 011)	185 871 (140 826–271 096)	300 168 (189 155–374 914)
Men	297 031 (215 484–379 016)	93 773 (71 094–136 631)	203 258 (144 390–242 385)
Women	189 007 (114 497–266 995)	92 098 (69 732–134 465)	96 909 (44 765–132 529)

324 926; they accounted for 37.81% and 62.19% of total carriers, respectively, with a ratio of 1:1.64. Of 324 945 HBV carrier men, 101 673 had vertical infection and 223 273 had horizontal infection, accounting for 31.29% and 68.71%, respectively, with a ratio of 1:2.20.

Likewise, of 197 555 HBV carrier women, 95 901 had vertical infection and 101 654 had horizontal infection; they accounted for 48.54% and 51.46%, respectively, with a ratio of 1:1.06.

Moreover, the ratio between the number of HBV carriers with vertical infection and those with horizontal infection increased remarkably in men from 1:3.93 in the birth cohort during 1950–1959 to 1:2.32 during 1960–1969 and to 1:1.09 during 1970–1979, and reached the highest at 1:0.37 during 1980–1985. Similarly, in women, the ratio between the number of HBV carriers with vertical infection and those with horizontal infection increased steadily with 1:2.17, 1:0.83, 1:0.56 and 1:0.06 in birth cohorts during 1950–1959, 1960–1969, 1970–1979 and 1980–1985, respectively. However, during 1950–1985, while the number of HBV carriers with vertical infection decreased slightly, the number of HBV carriers with horizontal infection declined remarkably, both for men and women.

In women, the number of horizontal transmissions increased slightly during 1963–1973. This was, however, not the case for men in whom horizontal transmission decreased steadily through the study period (1950–1985).

Estimation of the number of HBV carriers taking into account the mortality rate at 2005

The number of live HBV carriers of a given birth year was calculated, taking into account the corresponding mor-

tality rate at 2005 for the birth groups of 1950–1985 (Fig. 3). The estimated number of HBV carriers born between 1950 and 1985 and alive in 2005 is 486 038, corresponding to 93.02% of the 522 500 carriers who were born during the 36 years. Of them, the estimated number of HBV carriers with vertical infection is 185 871 (38.24%) and those with horizontal infection is 300 168 (61.76%), with a ratio of 1:1.61 (Table 1). Of 297 031 HBV carrier men, 93 773 (31.57%) had vertical infection, and 203 258 (68.43%) had horizontal infection, with a ratio of 1:2.17. Likewise, of 189 007 HBV carrier women, 92 098 (48.73%) had vertical infection, and 96 909 (51.27%) had horizontal infection, with a ratio of 1:1.05.

In addition, the ratio between the number of HBV carriers alive in 2005 with vertical infection and those with horizontal infection in men also increased considerably from 1:3.92 in the birth cohort during 1950–1959 to 1:2.32 in 1960–1969, then to 1:1.09 in 1970–1979 and peaked at 1:0.37 in 1980–1985. Likewise for women, in birth cohorts during 1950–1959, 1960–1969, 1970–1979 and 1980–1985, the ratio between the number of HBV carriers alive in 2005 with vertical infection and those with horizontal infection was 1:2.16, 1:0.83, 1:0.56 and 1:0.06, respectively, showing an increasing trend between 1950 and 1985. As a whole, through the 36-year period, the number of HBV carriers alive in 2005 with horizontal infection decreased to an extent higher than those with vertical infection.

Thus, 93.02% of HBV carriers born during 1950–1985 would be alive in 2005. In the total of 486 038 carriers living in 2005, there were 297 031 (61.11%) men and 189 007 (38.89%) women with a ratio of 1.57:1 (Table 1). Overall, horizontal transmission was approximately sesquialteral as frequent as vertical transmission among HBV carriers. Proportion of horizontal

transmission was higher in men than women who carried HBV (68.43% vs 51.27% [1.33:1], $P < 0.001$).

DISCUSSION

PERSISTENT HBV INFECTION in a given community had been maintained by two principal routes. One of them is the vertical infection from mothers who carry HBV to their babies, and the other is the horizontal infection, typically during an early childhood.^{13–15} The contribution of vertical or horizontal transmission to establish HBV carrier state is subject to host and viral factors, and varies among different countries. In Asian countries where HBV is endemic, with the prevalence of HBsAg of 8% or higher,¹⁶ the vertical infection had been the main route of transmission for establishing HBV carrier state.

In 1980, plasma-derived hepatitis B (HB) vaccine was produced and introduced to babies born to mothers infected with HBV. As the HB vaccine was very efficient in preventing vertical infection,¹⁷ the World Health Organization recommended universal vaccination of all babies, regardless of the mother's infection with HBV. By the end of 2011, the HB vaccine was introduced to 179 (93%) of the 193 member states; 93 (52%) recommended the first dose within 24 h of birth to prevent vertical transmission of HBV.¹⁸ Hence, the contribution of vertical transmission to establish persistent HBV infection, in comparison with that of horizontal transmission, has to be examined in persons born before the implementation of HB vaccine to prophylaxis of vertical transmission.

Japan is a country of low endemicity for HBV, with the prevalence of HBsAg of less than 2% at the same level as those in Australia and New Zealand, although they belong to Asia.¹⁶ Because the vertical infection was regarded as the principal route for establishing persistent HBV carrier state, a national program for passive and active immunoprophylaxis of babies born to carrier mothers was launched in 1986.⁸ Initially, only the babies born to carrier mothers with HBeAg were indicated to immunoprophylaxis, in view of a high efficacy (~90%) of transmitting persistent HBV infection to their babies.^{3–7,19} Since 1995, the indication was expanded to include babies born to carrier mothers without HBeAg.

In this study, we estimated the contribution of vertical and horizontal transmissions to the HBV carrier state in Japan. To avoid the effect of immunoprophylaxis, persons born during the 36 years between 1950 and 1985, before the start of immunoprophylaxis in 1986, were examined. A mathematical model was devised to

estimate the number of HBV carriers with vertical infection. It involved HBsAg positive rates stratified by sex and birth year examined in the first-time blood donors during 1995–2000 in Japan,¹¹ and retrieved from the fact sheet on HBV by the National Institute of Infectious Diseases.⁷ HBeAg positive rates among HBsAg positive women in 10-year age groups were reported by Sasaki *et al.*¹² The efficacy of vertical infection was assumed to be 90% for carrier mothers with HBeAg and 10% for those without HBeAg.⁷ Then, the number of HBV carriers with horizontal infection was obtained by subtracting the number of HBV carriers with vertical infection from the total number of HBV carriers.

There were remarkable differences between the contribution of vertical and horizontal infections to the HBV carrier rate in birth cohorts during 1950–1985 (Fig. 2). The rate of HBV carriers with vertical infection stayed constant at 0.3% through the 36 years. By contrast, the rate of carriers with horizontal infection kept decreasing through these years, from 1.43% to 0.10% in men, and from 0.95% to 0.03% in women.

Numbers of HBV carriers with vertical and horizontal infections were obtained for persons born during 1950–1985 (Table 1). However, they would not represent numbers of HBV carriers in recent years, because some of them would have been deceased. Hence, numbers of HBV carriers with vertical and horizontal infections were obtained for persons who would be alive in 2005, the year when sex- and age-specific prevalence rates of HBsAg were determined in the first-time blood donors.²⁰

The estimated number of HBV carriers who were born between 1950 and 1985 and alive in 2005 is 486 038, corresponding to 93.02% of the 522 500 carriers who were born during the 36 years. Of them, the estimated number of HBV carriers with vertical infection is 185 871 and those with horizontal infection is 300 168, accounting for 38.24% and 61.76%, respectively, with a ratio of 1:1.61. Proportion of horizontal infection was greater for men than women who carried HBV (68.43% vs 51.27%, $P < 0.001$). The higher proportion of horizontal infection in men than women would be due to increased chances of body contacts during physical activities in boys than girls, resulting in the break of skin and contamination with HBsAg positive blood. In addition, immune responses to protect from persistent HBV infection might have been lower in boys than girls.

It is of a particular note that the HBV carrier rate had already decreased during 1950–1985 in Japan, before the immunoprophylaxis program was started in 1986. The decrease was due to reduction of horizontal HBV infection (Fig. 2). The diminution of horizontal HBV

infection would be due to many factors, including improved socioeconomic environments, improved awareness of risks for infection, such as sharing a toothbrush and shaver, and advanced medical maneuvers and equipment, as well as careful vaccination procedures. Disposable needles and syringes, introduced in the early 1960s and universally distributed in the late 1970s in Japan, would have given the highest impact on decreasing horizontal transmission to establish the HBV carrier state.

It may be worth mentioning that, in women, the number of horizontal transmission increased slightly during 1963–1973 (Fig. 3). This was, however, not the case for men in whom horizontal transmission decreased steadily through the study period (1950–1985). It is not certain why horizontal infection of HBV increased preferentially in women during 1963–1973. However, vertical infection increased in women also during this period. Therefore, when the ratio of vertical to horizontal transmission was compared during four timespans of approximately 10 years in the entire study period (Fig. 3), the ratio kept increasing throughout 1950–1985 in women (from 1:2.16 to 1:0.06), as in men (1:3.92 to 1:0.37).

It has to be pointed out that this study has limitations. The HBV carrier rate of pregnant mothers may have been underestimated, because HBsAg positive rates in the first-time blood donors surveyed during 1995–2000 were used to estimate it.¹¹ Hence, the number of HBV carriers with vertical infection might have been underestimated. Moreover, the loss of HBsAg in the natural course, which is reported in recent years,²¹ might have influenced the estimation in this study toward underestimation of HBV carriers.^{22,23} However, such a large-scale survey in the 1990s with the standardized HBsAg screening level throughout the entirety of Japan had not existed except in the first-time blood donors, the database used for this mathematical model. In addition in the 1990s, the questionnaires to donors before their donation had not been strict enough to exclude the high-risk group of HBV and HCV infections than in the 2000s. Therefore, it may be worthwhile to estimate the proportion of the number of HBV carriers with vertical and horizontal infections in the first-time blood donors nowadays.

These constraints notwithstanding, contribution of horizontal infection to establish HBV carrier state, in comparison with that of vertical infection, decreased remarkably over years in Japan, even before the immunoprophylaxis of babies born to HBV carrier mothers was implemented in 1986. Furthermore, the

prevalence of HBsAg in children decreased sharply from 0.75% (78/10 437) in the children born during 1978–1980 to 0.04% (12/32 049) in those during 1986–1990.²⁴ It is to be hoped that yearly trends of horizontal and vertical transmissions to establish HBV carrier states during the post-World War II era, described herein, may help in decision-making in Japan, whether to keep resorting solely to selective vaccination, or step toward mass vaccination of babies and/or teenagers. Increasing horizontal transmission for the persistent HBV carrier state transmitted by sexual contacts, typically with a foreign subgenotype A2,^{25–29} must be taken into considerations in making such decisions. For this purpose, it is imperative to estimate the number of horizontal infection with genotype A, which is expected to have accumulated rapidly, by extensive epidemiological surveys in Japan.

ACKNOWLEDGMENT

THIS WORK WAS supported by a Grant-in-Aid from Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan (Research on Hepatitis).

REFERENCES

- 1 World Health Organization. Viral hepatitis: report by the Secretariat. Sixty-Second World Health Assembly 2009. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_22-en.pdf. Accessed October 6, 2013.
- 2 CDC. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 1–20. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm>. Accessed October 6, 2013.
- 3 Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 94–8.
- 4 Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (Suppl): E11–5.
- 5 Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 746–9.
- 6 Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, Eto T, Kawana T. Acute hepatitis B in infants born to carrier mother with the antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1980; 97: 768–70.
- 7 National institute of infectious diseases. Factsheet on hepatitis B virus vaccination (in Japanese). 2010. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqf.pdf>. Accessed October 6, 2013.

- 8 Eto T, Shiraki K. National project on the prevention of mother-to-infant infection by hepatitis B virus in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31: 681–4.
- 9 Ministry of Health Labour and Welfare. *Vital Statistics of Japan*. Tokyo: Health, Labour and Welfare Statistics Association, 1950–85.
- 10 Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications. *2005 Population Census of Japan*. Tokyo: Statistics Bureau Ministry of Internal Affairs and Communications, 2007.
- 11 Tanaka J, Kumagai J, Katayama K *et al.* Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995–2000. *Intervirology* 2004; 47: 32–40.
- 12 Sasaki T, Hattori T, Mayumi M. A large-scale survey on the prevalence of HBeAg and anti-HBe among asymptomatic carriers of HBV. Correlation with sex, age, HBsAg titre and s-GPT value. *Vox Sang* 1979; 37: 216–21.
- 13 Chang MH. Chronic hepatitis virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 541–8.
- 14 Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986; 18: 301–7.
- 15 Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292: 771–4.
- 16 Rani M, Yang B, Nesbit R. Hepatitis B control by 2012 in the WHO Western Pacific Region: rationale and implications. *Bull World Health Organ* 2009; 87: 707–13.
- 17 Nair PV, Weissman JY, Tong MJ, Thursby MW, Paul RH, Henneman CE. Efficacy of hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1984; 87: 293–8.
- 18 World Health Organization. Hepatitis B. 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed October 6, 2013.
- 19 Shiraki K, Nagata I, Iizuka T, Kaji S. Mother-to-infant infection by hepatitis B virus and its prevention in Japan. *Int Hepatol Commun* 1996; 5: 74–8.
- 20 Tanaka J, Koyama T, Mizui M *et al.* Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 2011; 54: 185–95.
- 21 Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F *et al.* Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up. *J Gastroenterol* 2013; [Epub ahead of print].
- 22 Kato Y, Nakao K, Hamasaki K *et al.* Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in chronic carriers, based on a long-term follow-up study in Goto Islands, Japan. *J Gastroenterol* 2000; 35: 201–5.
- 23 Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007; 45: 1187–92.
- 24 Koyama T, Mito H, Takahashi K, Tanaka J, Mushahwar IK, Yoshizawa H. Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. In: Mushahwar IK, ed. *Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn*. Oxford: Elsevier Science & Technology Books, 2006; 141–51.
- 25 Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N *et al.* Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut* 2012; 61: 765–73.
- 26 Sugauchi F, Orito E, Ohno T *et al.* Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 2006; 36: 107–14.
- 27 Ozasa A, Tanaka Y, Orito E *et al.* Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326–34.
- 28 Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y *et al.* Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. *J Med Virol* 2008; 80: 1880–4.
- 29 Uchida Y, Kouyama JI, Naiki K *et al.* A novel HBV strain developing due to recombination between genotypes H and B strains isolated from a Japanese patient. *Hepatol Res* 2013; [Epub ahead of print].

APPENDIX

WE CONSTRUCTED 95% confidence intervals (CI) for the rate of hepatitis B virus (HBV) carriers with vertical infection using 95% CI for production of two positive rates. In the Appendix, we show the construction of 95% CI for production of two positive rates. Let n_1 and n_2 be numbers of two independent groups, x_1 and x_2 be numbers of positive in each group, and $p_1 = x_1 / n_1$, $p_2 = x_2 / n_2$ be positive rates in each group. Then, the 95% CI of $\log p_1$ and $\log p_2$ are asymptotically normal distributed with asymptotic variance $(1 - p_1) / n_1 p_1$ and $(1 - p_2) / n_2 p_2$. Thus, 95% CI for product of two positive rates is given by $p_1 p_2 \exp(\pm 1.96 \sqrt{(1 - p_1) / n_1 p_1 + (1 - p_2) / n_2 p_2})$.

若年初回献血者における HBs 抗原陽性者の垂直・水平感染比率の推計 本邦の感染実態と水平感染予防の必要性

研究代表者 須磨崎 亮 筑波大学小児科 教授
研究分担者 内田 茂治 日本赤十字社中央血液研究所 副所長
研究分担者 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
研究協力者 酒井 愛子 筑波大学小児科 助教

研究要旨

健常若年成人における HBV の感染経路を把握するために、以下の集団を用いて 2 つの検討を行った。(1) 若年初回献血者と厚生指標「年齢別出生率」および HBV 母子感染率に関して数理モデルを設定して、母子感染予防処置開始前後での HBs 抗原陽性者の水平・垂直感染比率の変化を検討した。(2) 若年初回献血者における HBs 抗原・HBc 抗体陽性率の、年齢による推移を検討した。(1) では、1986 年の HBV 母子感染予防処置開始により、母子垂直感染による感染者が激減したため、主たる感染経路が水平感染に移行したことが推測された。(2) では、若年献血者における HBs 抗原陽性率、HBc 抗体陽性率とともに、年齢が上がると共に増加することが判明した。また、一過性感染者 (HBs 抗原陰性 HBc 抗体陽性例) は、HBs 抗原陽性例の 7-10 倍以上存在していた。これらのことから、本邦における B 型肝炎対策においては水平感染予防が重要であり、特に思春期前の HB ワクチン catch up 接種の必要性が明らかとなった。

A. 研究目的

HBV のユニバーサルワクチネーション導入の是非を含む、本邦における HBV 感染予防対策を検討する上で、現状の HBV 感染者の感染経路をおよび感染時期を推定することは、極めて重要である。

本邦では、世界に先駆けて母子感染予防処置が開始され、HBs 抗原陽性者が著減し、極めて大きな効果を上げてきた。しかし、本研究班の疫学調査では、健常小児・若年成人集団においても HBV 感染者が一定数存在していることが明らかとなっている。この理由として、母子感染予防処置の不徹底

症例の存在は過去の研究班などから報告されているが、健常集団の感染者において、どのような感染経路が主となるか、については検討が必要である。本研究では、健常人で数万人以上の規模で検討が可能な若年初回献血者のデータを用いて、感染経路の推定および好発年齢について検討した。

B. 研究方法

(1) 母子感染予防処置開始前後の垂直・水平感染比率の検討するために、日赤初回献血者のうち女性のデータ (総献血者数および HBs 抗原陽性数)、厚生労働省「厚

生の指標」から得た「年齢別出生率」を用いて、数理モデルにより垂直・水平感染比率を検討した。Hepatology Reserch2014に掲載された田中らの論文に準拠して、母親の平均 HBs 抗原陽性率、母子垂直感染率、水平感染率の3項目を算定した。垂直感染率は、1985年以前は母 HBe 抗原陽性で90%、陰性で10%の児に感染すると仮定し、1986年以降は、キャリア妊婦から出生した児の95%が感染予防に成功し5%が感染すると仮定して、算出した。また水平感染率は、HBs 抗原陽性率から垂直感染率を引いたものとした。

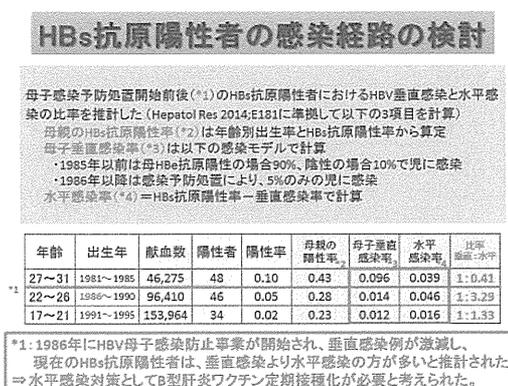
(2) 日本赤十字社から提供をうけた若年初回献血者における出生年別の HBV 感染率の推移について検討した。

C. 研究結果

(1) 若年初回献血者および厚生省の指標「年齢別出生率」を用いた HBs 抗原陽性者の水平・垂直感染比率の検討

1986年に母子感染予防処置が開始されると、HBs 抗原陽性者のうち、母子垂直感染の割合は急減し、水平感染が主たる感染経路となっていた。すなわち、母子垂直感染と水平感染の比率を田中らの推定した方法に準じて計算すると、母子感染予防開始前の27~31歳では1:0.41から、母子感染予防開始後に出生した若年世代では、1:3.29及び1:1.33と逆転していた(図1)。

図1 垂直：水平感染比率の推計



(2) 若年初回献血者における年齢別 HBs 抗原・HBc 抗体陽性数の検討

16歳以降、年齢が上がるにつれて、HBs 抗原陽性率および HBc 抗体陽性率の増加が明らかである。また、HBs 抗原陽性・HBc 抗体陽性者の7-10倍以上のHBs 抗原陰性 HBc 抗体陽性者が存在することが明らかとなった(図2)。

図2 若年初回献血者の年齢別HBs抗原・HBc抗体陽性者数

出生年	性別	献血者数	s抗原陽性	s抗原陽性c抗体陽性	s抗原陰性c抗体陽性
1991 (19-21歳)	男性	54,281	23 (0.04%)	20 (0.04%)	167 (0.31%)
	女性	40,998	12 (0.03)	9 (0.02)	95 (0.23)
1992 (18-20歳)	男性	59,427	22 (0.04)	17 (0.03)	143 (0.24)
	女性	43,237	9 (0.02)	9 (0.02)	92 (0.21)
1993 (17-19歳)	男性	39,004	9 (0.02)	9 (0.02)	82 (0.21)
	女性	33,493	7 (0.02)	7 (0.02)	61 (0.18)
1994 (16-18歳)	男性	26,855	8 (0.03)	8 (0.03)	60 (0.22)
	女性	25,550	6 (0.02)	5 (0.02)	43 (0.17)
1995 (16-17歳)	男性	9,908	1 (0.01)	0	18 (0.18)
	女性	10,686	0	0	18 (0.17)

●年齢が上がるとともに明らかに感染者数が増加する。
 ⇒思春期のcatch up接種についてさらなる検討が必要。
 ●HBVキャリアの7~10倍以上の数の一過性感染者が存在する。

D. 考察

若年成人のHBV感染経路は、1986年の母子感染予防処置導入後には母子垂直感染が激減し、相対的に水平感染が主たる感染経路となったことが推計された。

感染者は16歳以降に年齢が上がると共に明らかに増加していること、HBs 抗原陰性 HBc 抗体陽性例が明らかに多いことから、性感染などによるHBV水平感染の可能性が示唆された。

病院受診者ベースの調査では、感染者は母子感染予防処置不徹底例や家族内の水平感染等が主たる要因として報告されている。一方で、今回の献血者を用いた調査では、「健常若年成人においては、水平感染によると思われるHBV感染が思春期以降に年齢とともに増加しており、そのことがHBV感染者が減少しない一因である可能性」が明らかとなった。

母子感染予防処置・家族内感染予防の徹底などリスクが明らかな人への対応に加えて、全出生者を対象としたHBワクチンの定

期接種を導入すれば、この水平感染を防ぐことによって、HBV 感染によって引き起こされる社会的疾病負荷をさらに軽減できると期待される。

E. 結論

若年献血者においては、HBV の主たる感染経路は、母子感染予防処置により、垂直感染から水平感染へ移行した。また、一過性感染者（HBs 抗原陰性 HBc 抗体陽性例）は、HBs 抗原陽性例の 7-10 倍以上存在し、思春期以降に年齢とともに増加していた。これらのことから、本邦における B 型肝炎対策において水平感染予防が重要であることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし