

## 献血者における HBs 抗体価と HBV 新規感染に関する研究

研究分担者 佐竹 正博 日本赤十字社中央血液研究所長

### 研究要旨

HBs 抗体価がどれだけあれば HBV 感染を免れるかを、種々の抗体価を持つ頻回献血者を追跡することによって明らかにしようとした。全国の複数回献血者のうち、HBs 抗原陰性、HBV NAT 陰性、HBc 抗体 0.1~0.9 のデータを示す者を、HBs 抗体価と HBc 抗体価で 4 つのコホートに分け、2014 年から 2019 年までの 4 年 9 か月間、HBV DNA の陽転を指標としてフォローした（過去から開始する前方視的コホート研究）。その結果、HBV の新規感染のほとんどは、HBc 抗体陰性、HBs 抗体 <10mIU/mL の集団に限られており、HBs 抗体価が 10mIU/mL 以上であることが感染防御レベルとされていた指針が適正であることが裏付けられた。新規感染の発生頻度は、2.51/10 万人年であった。

### A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス（HBV）の感染を防御する最大の戦略はワクチンの投与である。HBV ワクチンの歴史は古く、日本では 1980 年代に接種が開始されている。その効果については、末梢血中の HBs 抗体価が 10mIU/mL あれば充分であるとされてきた。これは集団での横断的な調査の集積によって得られたデータと思われ、世界各国から集められた多数の報告に基づいており、信頼できるガイドとなっている。しかしながら、正確には接種されたコホートを追跡してその後の感染の有無のデータを得ることが望ましい（コホート研究）。

この研究は、HBs 抗体価がどれだけあれば HBV 感染を免れるかを、種々の抗体価を持つ頻回献血者を追跡することによってそれを明らかにしようとするものである。同時に、HBc 抗体陽性の感染既往者も追跡し、本当に HBV の再感染は起きないのか等の評価も可能であり、「過去から開始する前方視的コホート研究」のひとつである。

### B. 研究方法

観察対象は全国の複数回献血者のうち、HBsAg 陰性、HBV NAT 陰性、HBcAb 0.1~0.9 のデータを示す者とした。同一の検査精度で追跡することが重要で

あるので、エントリーと追跡の期間は、富士レビオ社 CL4800 が日赤血液センターで稼働した 2014 年 7 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までの 4 年 9 か月とした。追跡期間としては短いことは否めない。コホートは、献血者のエントリー時の HBs 抗体と HBc 抗体の力価別に分け、各コホートの追跡期間での感染者、非感染者の人数と観察日数を出し、最終的に「陽転/人年」のデータで表した。感染の定義については、HBs 抗原は今日でも非特異反応が少なくなく、それを避けるために HBV NAT の陽転のみとした。HBs 抗体は、S/CO の値が 0.1~9.9 と 10.0 以上の 2 群に分けた。HBc 抗体価の 0.1~0.9 の範囲は「陰性」に入るが、当該試薬は HBc 抗体についてやや感度が低く、これまでの日赤のデータの蓄積から、0.1 と 0.2 が本来陰性と考えられ、0.3 以上は陽性で感染既往者とみなして処理する。

#### （倫理面への配慮）

献血血液の検査データを研究に使用することは、すべての献血者から書面での同意を得ている。またこの研究計画は日本赤十字社の研究倫理審査委員会で承認を得ている。さらに、肝炎のデータをこの研究に使用することについては、オプトアウトの形式で全献血者に開示しており、期間中不同意の申し出はなかった。

## C. 研究結果

### 1. 粗陽転率

エントリーできた献血者は 340 万人余りであった。それぞれのコホートの構成と HBV DNA 陽転者数、さらにその粗陽転率を下表に示した。

HBsAb (mIU/mL)	対象献血者 HBcAb(S/CO)		HBV DNA 陽転者 HBcAb(S/CO)	
	0.1-0.2	0.3-0.9	0.1-0.2	0.3-0.9
0.1-9.9	3,141,997 人	22,586	199 人	9
>=10.0	256,358	14,712	11	13

粗陽転率	HBcAb	
	0.1-0.2	0.3-0.9
HBsAb 0.1-9.9	0.0063%	0.0398%
>=10.0	0.0043%	0.0884%

HBc 抗体が 0.1-0.2 の群では、HBs 抗体が高いほうで陽転率が低いが顕著なものではない。また HBc 抗体が 0.3-0.9 の群では、HBs 抗体が高いほうが却って陽転率が高い。これは、これらの粗陽転率をそのまま解釈することの危険性を示唆している。むしろ、それぞれのコホートが多様な感染ステージの献血者を含んでおり、それぞれ固有の自然経過をたどっていて、一緒にまとめることができないことを示している。

### 2. HBc 抗体陰性 (0.1-0.2)、HBs 抗体陰性 (0.1-9.9) 群

これは未感染者とされる群で、3,141,997 人がエントリーされた。HBV NAT 陽転者は合計 199 名であった。その内訳は下表のとおりである。

HBsAg and HBV NAT 陽転	115 例
HBV NAT のみ陽転	84 例
HBcAb 陰性, HBsAb 陰性	64 例
HBcAb 陽転	8 例
HBcAb, HBsAb とともに陽転	8 例
HBsAb 陽転 (4.5→55, 5.7→28, 0.5→321, 0.5→12)	4 例

ウィンドウ期  
感染成立  
感染成立  
チャレンジを受けた

古典的な HBs 抗原陽転者は 115 例、HBs 抗原の陽転を伴わない NAT 陽転は 84 例で全体の 40%強を占める。そのうちいわゆる血清学的ウィンドウ期にあったものは 64 例であった。これらの例は、時間がたてば HBs 抗原も陽転すると思われ、単なる検査ポイントの違いだけの問題である。HBc 抗体陽転の 16 例は、HBs 抗原が陰転化した直後の時期に当たると思われる。HBs 抗体の陽転は抗体価が 4 倍以上上昇したものを有意としたが、その単独陽転 4 例は、陰性ながらも低力価であった HBs 抗体が、HBV のチャレ

ンジを受け二次反応を起こしている群と考えられる。これら 4 例でその後 HBV の感染が成立したかは否かは不明であるが、ワクチンブレイクスルーに相当するものと思われる。

### 3. HBcAb 陰性 (0.1-0.2)、HBsAb 陽性 (>= 10.0 mIU/mL) 群

これは定義上、HBV ワクチン接種群にあたり、256,358 人がエントリーしている。この群では、11 名が NAT のみ陽転した。

HBsAg and HBV NAT 陽転	0 例
HBV NAT のみ陽転	11 例
HBcAb 陰性, HBsAb 不変	9 例
HBcAb 陽転(0.1→24.5), HBsAb 不変 (13→20)	1 例
HBcAb 陰性, HBsAb 著増(18→620)	1 例

9 例は NAT が陽性であるから、定義上ワクチンブレイクスルーといえるが、この後 HBc 抗体陽性の感染が成立したかどうかは不明である。またこれら 9 例はもともと、HBc 抗体が早く陰転化して HBs 抗体のみ陽性の OBI (オカルト HBV 感染) であった可能性もある。

今回のスタディで、HBs 抗体が陽性 (10.0 mIU/mL 以上) であった群で感染が確認されたのは、HBcAb 陽転(0.1→24.5), HBsAb 不変(13→20)の 1 例のみである。HBcAb が陰性のまま HBsAb が著増した 1 例は、

血清学的検査のみでは感染を免れた形であるが、NAT 陽性であるので、HBs 抗体ができ始めて HBV との免疫複合体がまだ血中にある時期のものである可能性がある。その後も HBc 抗体が陰性のままであれば、感染を免れた例であろう。

#### 4. HBcAb 陽性者 (HBcAb 0.3-0.9)群

この群はもともと HBs 抗体の有無により 2 群に分けていたが、結果的に内容が本質的に変わらなかったので統合し、感染既往者群とした。対象は 37,298 人であった。

HBsAg and HBV NAT 陽転	0 例
HBV NAT 陽転	22 例
エントリー時の HBs 抗体価	HBsAb < 10 ; 9 例 HBsAb ≥ 10 ; 13 例

NAT の陽転した 22 例のうち 21 例は、HBc 抗体価、HBs 抗体価とも基本的に不変であり、新たな感染というよりは OBI としての一時的な viremia の反映であろう。残りの 1 例は、HBc 抗体が不変で HBs 抗体価が減少 (373→96) しており、HBV のチャレンジを受けて既存の HBs 抗体が中和に動員されているステージにあったと考えられる。

#### 5. HBcAb ≥ 1.0 の HBcAb 陽性者

この研究の本来の趣旨とは異なるが、HBcAb が 1.0 以上の感染既往者に再感染が起こるのかどうかについて検討した。対象となったのは HBcAb が 1.0 以上の 83,229 人、陽転者は 52 人であった。基本的に、52 名全員に HBcAb に変動は見られない。この中で、HBsAb が陽転した 1 名と HBsAb が著増した 1 名を除いては、OBI における一時的な viremia を捉えたものと思われる。HBsAb に変動のあった 2 名は外部から HBV のチャレンジを受けたものと思われるが、再感染が成立したかは不明である。ALT も基準範囲であった。

HBsAg and HBV NAT 陽転	0 例
HBV NAT 陽転	52 例
エントリー時の HBs 抗体価	HBsAb < 10 7 例 HBsAb ≥ 10 45 例
	1 例 HBsAb 陽転 (0.7→10.6) 1 例 HBsAb 著増 (70→2430)

## 6. HBs 抗原による評価

HBV 感染防御が可能な HBs 抗体価が 10mIU/mL 付近であることが提唱されたのは、NAT が普及する以前の時期であった。それを検証するため、今回のコホ

ートを HBs 抗原の陽転を指標として整理した。下表は各コホートの HBs 抗原陽転頻度を示したものである。対象は 3,518,882 人である。

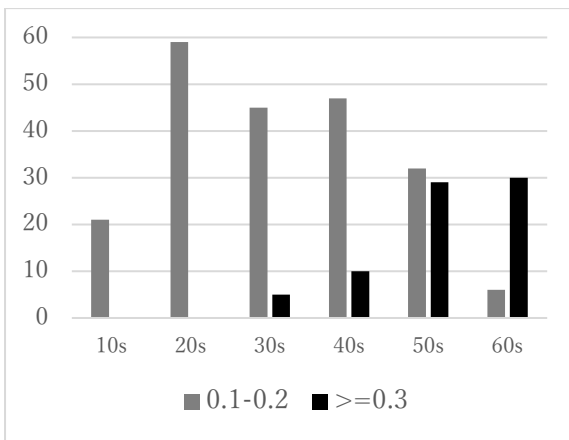
HBsAb (mIU/mL)	HBcAb (0.1, 0.2)	HBcAb ( $\geq 0.3$ )
0.1-9.9	115 (1.48 / 10 万人年)	0
$\geq 10.0$	0	0

ここでわかるように、HBs 抗原陽性の新規感染は HBsAb が 10mIU/mL 未満の HBV 未感染の集団に限られている。この 115 名のエンリー時の HBsAb の最大値は 3.7mIU/mL で、92%は 1.0mIU/mL 未満であった。同時にこの表は、感染既往者 (HBc 抗体  $\geq 0.3$ )

群では HBs 抗原陽性の再感染は起こらないことも示している。この感染既往者の群には、前述のように HBV NAT が陽転したドナーが 74 人含まれているが、そのほとんど (少なくとも 71 人) は OBI に該当すると思われる。

## 7. HBV NAT 陽転者の年齢と ALT 値

NAT 陽転者の HBc 抗体別のエンリー時年齢と陽転時 ALT の分布を下に示す。



ALT (U/L)	HBcAb	
	0.1 - 0.2	0.3 - 0.9
<60	164	72
60 - 499	27	2
$\geq 500$	19	0

HBc 抗体が陽性 ( $\geq 0.3$ ) の群の DNA 陽転者 74 人の年齢は中高年に偏っており、ALT もほとんどが 60 以下である。これらのデータは、HBs 抗体価の変動した 3 人を除いた少なくとも 71 人は、OBI の状態にあって一時的なウイルス血症を示したものであることを強く示唆する。

#### D. 考察

エントリーした総ドナー数は 3,518,882 人、HBcAb<1.0 に限ると 3,398,355 人、追跡は 870 万人年に達した。HBs 抗体価と HBc 抗体価で分けた各コホートでの HBV DNA 陽転のデータを、10 万人年あたりの HBV DNA 陽転頻度を含めてまとめると次表のようになる(すべて HBV DNA 陽転例である)。HBc 抗体陰性 (0.1-0.2) の未感染者の中では 210 人が HBV DNA が陽転した。210 人のうち 199 人は HBs 抗体が「陰性」(10mIU/mL 未満) の群に含まれる。HBs 抗体陽性の残り 11 人のうち 10 人はワクチン接種者が HBV の感染を受けたと思われる、定義上はワクチンブレイクスルーに相当する。

総じて、HBV の新規感染のほとんどは、HBcAb 陰性、HBsAb < 10mIU/mL の集団に限られており、HBsAg 陽性となる HBV 感染は 1.48/10 万人年、HBsAg 陽転を伴わない HBV 感染は 1.03/10 万人年、合計 2.51/10 万人年の新規感染の頻度となる。まれに、HBs 抗体が 10mIU/mL をわずかに超える程度の場合感染が起きることがあるが、その頻度は HBs 抗体が陰性の場合の感染の 200 分の 1 程度である。

血清学的検査 (HBsAg) のみでフォローしていた時期に、HBs 抗体価が 10mIU/mL 以上あれば感染を防御できるとされたことは実に適切であり、NAT の導入によっても感染例は 10mIU/mL 未満に限られていた。

エントリー時		新規感染			ワクチン ブレイクスルー
HBcAb	HBsAb	HBsAg 陽転	HBcAb 陽転 (+HBsAb 陽転)	HBcAb,HBsAb ともに陰性	HBsAb 単独陽転
0.1-0.2 n=210	0-9.9 n=199	115	16	64	4
		<b>1.48/10 万人年</b>	<b>1.03/10 万人年</b>		
	>=10 n=11	0	1*	0	10

\*エントリー時 HBsAb ;13 mIU/mL

通常、HBsAb 陽性で感染マーカーが陽性 (HBsAg または HBV DNA が陽転) であればワクチンブレイクスルーと判断される。今回ブレイクスルーと定義された例はいずれも HBcAb が陰性であり、感染が成立したかどうか不明というべきである。すなわち、ワクチン接種者も HBV のチャレンジを受ければ、特に HBs 抗体が低力価である場合には一時的なウイルス血症を許すが、その後力価が速やかに上昇してウイルスを排除するという経過も考えられる。今回カウントされたブレイクスルー14 例は、ワクチン接種者が HBV のチャレンジを受けている最初期の時期を捉えた可能性も考えられる。実際、HBV DNA 陽転・HBcAb 陰性のウィンドウ期を捕捉する頻度から考えれば、ワクチン接種者が増えている現在、接種者が HBV 感染を受けたばかりの時期を捉まえる頻度も同様に高くても不思議はない。その観点からは、残る

1 例のみが HBc 抗体が陽転化して感染成立が確認できた例ということができる。このドナーが保持していた HBs 抗体の抗体価は 13mIU/mL と陽性ながら低値であった。ただし、最終的にはこれらの献血者をフォローして感染が成立したかどうかを確認しなければならない。

またこのスタディでは、感染既往者では HBV の再感染が一例も認められておらず、少なくとも献血者のレベルでは HBV の再感染は起こらないことを示している (下表)。もちろんこれは外部からの HBV チャレンジに関する事で、免疫抑制に付随する内因性の HBV の再活性化は別の話である。HBV DNA でフォローすれば、DNA が陽性となることがあるが、それはほとんど OBI に特有の一過性のウイルス血症であることも示された。

HbCAb*	HbSAb*	新規(再)感染	OBI	HbSAb 変動
>=0.3	全域	0	71	3
			<b>24.2/10 万人年</b>	

このスタディの注意点としては、1) HBVDNA の陽転のみを感染例と定義したが、急性感染晩期に、HBs 抗原、HBVDNA とともに消退し、HBc 抗体（と HBs 抗体）だけが残った状態を捕捉していない、2) 顕性の肝炎を発症した人は献血会場を訪れることはない、3) 献血においては、6 か月以内に感染のリスクのある行動をとった人は献血をお断りしている。これらの条件により、このスタディで出た発生頻度は underestimation であることは免れない。また、顕性の肝炎発症は、HBsAb の 10mIU/mL という閾値と関係がない可能性もある。

#### E. 結論

HBV の核酸増幅検査の導入後においても、HBV の感染を防御する最低必要 HBs 抗体価は、10mIU/mL である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし