

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
令和5年度 分担研究報告書
全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及びウイルス性肝炎 elimination に向けた
方策の確立に資する疫学研究

献血者コホートでの HBV 新規感染者と HBs 抗体価の関連（その2）に関する研究

研究分担者 谷 慶彦 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、種々の抗体価を持つ頻回献血者を追跡し、それを明らかにすることで、ワクチンでの HBs 抗体価の指標とし、「全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及びウイルス性肝炎 elimination に向けた方策の確立に資する疫学研究」に役立てる。

検査機器が変更になった2019年5月から2024年2月までの前回と同様の期間、4年9か月間について、複数回献血者の HBV 関連マーカーの推移を抽出し、マーカーの陽転事例と非陽転事例での HBs 抗体価を比較する。

今年度は2019年5月6日～2023年6月30日の約4年2か月間において解析した。HBV DNA が陽転化した対象献血者は133例存在した。エントリー時の各抗体価（HBsAb[mIU/mL]/HBcAb[S/CO]）の分布は、① <10/0-0.2: 119例、② <10/0.3-0.9: 6例、③ ≥10/0-0.2: 6例、④ ≥10/0.3-0.9: 2例で、HBV 新規感染のほとんどは HBcAb 陰性、HBsAb <10mIU/mL であった。

HBV ワクチン接種群と考えられるコホート③の6例はすべて男性で、陽転時の HBsAg は陰性のままであった。HBcAb が陽転し感染が成立したと考えられるものは1例、HBsAb 不変のワクチンブレイクスルー感染もしくは OBI が3例、HBsAb が大きく上昇し HBV のチャレンジを受けたと考えられたものが2例あり、1例は医療機関からの自発報告により遡及調査した結果、陽転化前の HBV DNA 陰性の血液で輸血感染が判明した。

A. 研究目的

HBs 抗体価がどれだけあれば HBV 感染を免れるか、種々の抗体価を持つ頻回献血者を追跡し、それを明らかにすることで、ワクチンでの HBs 抗体価の指標とし、「全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及びウイルス性肝炎 elimination に向けた方策の確立に資する疫学研究」に役立てる。

B. 研究方法

献血血液スクリーニング検査機器が富士レビオ社 CL4800 からアボット社アーキテクトに変更されたため、変更後の測定データを用いて、令和4年度と同様の過去から開始するコホート研究を行う。

全国の複数回献血者のうち HBsAg 陰性、HBV DNA 陰性、HBcAb 0-0.9S/CO を示す者を観察対象とし、2019年5月から2024年2月までの4年9か月間（富士レビオ社 CL4800 での観察期間と同じ）にお

いて、HBV DNA が陽転化した献血者をエントリー時の HBsAb と HBcAb の抗体力価により4つのコホート（① <10/0-0.2、② <10/0.3-0.9、③ ≥10/0-0.2、④ ≥10/0.3-0.9）に分け集計する。

本来、HBc 抗体価の 0-0.9 は「陰性」に入るが、前回の富士レビオの試薬同様に当該試薬についても 0-0.2 を陰性と考え、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については、すべての献血者に書面で同意を得ており、さらに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。肝炎マーカーの検査データをこの研究で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、今のところ不同意の申し出はない。

C. 研究結果

今年度は2019年5月から2023年の6月までの期間を解析した。その期間にエントリーできた献血者は2,997,637人で、それぞれのコホートの構成とHBV DNA陽転者数、さらに粗陽転率を表1・2に示す。

表 1. 対象献血者数：2,997,637
(2019/5/6～2023/6/30)

HBV DNA 陽転化1回前の 抗体価分布（献血者数）		HBcAb(S/CO)	
		0-0.2	0.3-0.9
HBsAb (mIU/mL)	<10	2,531,557	185,713
	≥10	254,310	26,057

表 2. 献血者におけるHBV-DNA 陽転化者数：133 名
(2019/5/6～2023/6/30)

HBV DNA 陽転化1回前の 抗体価分布（献血者数） () は粗陽転率		HBcAb (S/CO)	
		0-0.2	0.3-0.9
HBsAb (mIU/mL)	<10	119 (0.0047%)	6 (0.0032%)
	≥10	6 (0.0024%)	2 (0.0077%)

次に、定義上HBVワクチン接種群あたるHBcAb陰性(0-0.2)、HBsAb陽性(≥10)群で、NATで陽転化した6例について表3に示す。6例はすべて男性で、陽転時のHBsAgは陰性のままであった。HBcAbが陽転し感染が成立したと考えられるものは1例(Donor ID: 4、陽転化5か月後に献血にいられており、HBV NATは陰性化した)、HBc抗体は6.1と陽転化)、HBsAb不

変のワクチンブレイクスルー感染もしくはOBIが3例(Donor ID: 1, 5, 6)、HBsAbが大きく上昇(4倍以上)しHBVのチャレンジを受けたと考えられたものが2例(Donor ID: 2, 3)あり、1例は医療機関からの自発報告により遡及調査した結果、陽転化前のHBV DNA陰性の血液で輸血感染が判明した。

表 3. HBs 抗体陽性献血者の HBV DNA 陽転時の検査値

Donor ID	採血日	性別	年齢	ALT (IU/L)	HBsAg (IU/mL)	HBsAb (mIU/mL)		HBcAb (S/CO)
						陽転時	一回前	
1	2019/12/23	M	27	10	0.1	76.1	46.1	0
2	2020/01/24	M	37	16	0.1	1691.2	18.7	0
3	2020/03/14	M	44	34	0.1	95.8	10.7	0
4	2022/04/22	M	30	12	0.2	654.5	316.5	0
5	2022/10/29	M	61	19	0.1	252.0	188.3	0.2
6	2023/02/18	M	52	28	0.1	102.6	72.0	0.1

D. 考察

まだ解析途中であるが、HBc 抗体 0-0.2 の群では、HBs 抗体が高い方で陽転率が低かった。しかし、HBc 抗体 0.3-0.9 の群では、逆に HBs 抗体が高い方で陽転率が高く、このことは、それぞれのコホートが多様なステージの献血者を含んでおり、それぞれ固有の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唆しているのかもしれない。

その 1 例として輸血感染が判明した Donor ID:3 の感染の原因となった血液は、HBV DNA 陰性、HBsAb 10.7mIU/mL、HBcAb 0.1S/CO で、その後 HBV DNA が陽転化して分類上はコホート③に属するが、NAT のウィンドウ期であった可能性も考えられコホート①に入れるのがよいのかもしれない。さらにこの献血者の詳細な解析により、感染既往者の再感染あるいは再活性化も否定できない（文献(1)参照）。

また、Donor ID: 4 については、2 年前の値であるが HBsAb が 300mIU/mL 以上あったが、HBV NAT が陽転化し、その後 HBc 抗体も陽転化しており感染が成立したと思われる。

E. 結論

HBV 感染を防御するのに最低必要な HBs 抗体値は 10mIU/mL と言われているが、今回 HBsAb が 300mIU/mL 以上あった献血者で HBV NAT が陽転化し、その後 HBc 抗体も陽転化して感染が成立したと思われる例を経験した。今後もデータの集積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Transfusion-transmitted HBV infection with isolated anti-HBs-positive blood. Satake M, Yamagishi N, Tanaka A, Goto N, Sakamoto T, Yanagino Y, Furuta RA, Matsubayashi K. Transfusion. 2023.
- (2) Marked reduction in the incidence of transfusion-transmitted hepatitis B virus infection after the introduction of antibody to hepatitis B core antigen and individual donation nucleic acid amplification screening in Japan. Tanaka A, Yamagishi N, Hasegawa T, Miyakawa K, Goto N, Matsubayashi K, Satake M. Transfusion. 2023.

2. 学会発表

- (1) 田中亜美, 山岸尚仁, 小島牧子, 後藤直子, 松林圭二, 佐竹正博, 個別 NAT 検出感度以下の血液による輸血後 HBV 感染例の調査結果に基づいた遡及調査方法についての考察, 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 (2023 年 5 月 11 日, 千葉)
- (2) A unique cluster of HBV subgenotype A2 is responsible for the residual risk of transfusion-transmission after the implementation of individual donation NAT screening for HBV in Japan . Tanaka A, Yamagishi N, Kojima M, Goto N, Matsubayashi K, Satake M. 33rd Regional Congress of the ISBT (June 17-21, 2023, Gothenburg, Sweden)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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