

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4-6年度 総合研究報告書
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 感染を免れるかを、種々の抗体価を持つ頻回献血者を追跡することで明らかにしようと試みた。献血血液スクリーニング用検査機器が変更される前の 2014 年から 2019 年の 4 年 9 か月間と、変更後の 2020 年から 2024 年の 4 年 4 か月間の 2 期間において、HBV DNA 陰性、HBs 抗原陰性、HBc 抗体陰性の複数回献血者（変更前/変更後：約 340 万人/約 300 万人）を対象に HBV DNA 陽転を指標にした過去から開始する前方視的コホート研究として、HBV 関連マーカーの推移を調査し、新規感染者の HBV DNA 陽転前の HBs 抗体価を調べるとともに、新規感染の発生頻度を調査した。その結果、HBV DNA が陽転した新規感染者数は 159 人/116 人、粗陽性率は 0.0059%/0.0039%、10 万人年当りの新規感染発生頻度は 2.38 件/1.67 件であった。両調査期間における新規感染者は合計 275 名となり、全員が陽転前の献血時の HBs 抗体価は 10 mIU/mL 未満であった。

以上の結果から、HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上であることが HBV 感染防御レベルとされていた指針が適正であることが再確認された。

A. 研究目的

HBs 抗体価と HBV 感染防御能との関係を、様々な抗体価を有する頻回献血者を追跡調査することで明らかにする。この結果を用いてワクチン接種後の適切な HBs 抗体価の指標を確立し、「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 2019 年に富士レリオ社 CL4800（CLEIA 法）からアボット社アーキテクト（CLIA 法）に変更されたため、変更前（2014 年 7 月から 2019 年 3 月、4.7 年）と変更後（2020 年 7 月から 2024 年 10 月、4.3 年）の測定データを用いて、過去から開始するコホート研究を行った。

全国の複数回献血者のうち、HBs 抗原陰性、HBV DNA 陰性、HBc 抗体を示す者を観察対象とし、検査機器変更前後の両期間において、HBV DNA の陽転化を指標として、陽転前後の HBs 抗原、HBc 抗体の有無、HBs 抗体力価により感染ステージを分類・集計した（表 1）。HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上を HBs 抗体陽性とし、HBs 抗体価が 4 倍以上上昇した場合を免疫応答あり、それ以下を免疫応答なしと定義した。

（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。また、肝炎マーカーの検査データをこの研究で使用するについては、オプトアウトの形式で全献血者に開示しており、期間中に不同意の申し出はなかった。

図 1. 検査試薬変更前後の各検査項目の陽性率と調査期間

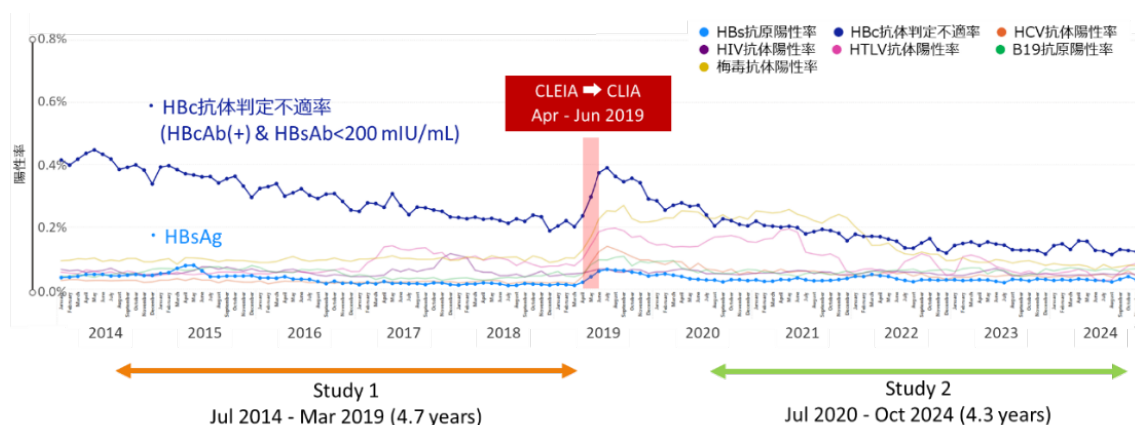


表 1. HBV DNA 陽転者の HBV マーカーによる感染時期の分類

Infection category/phase		Enrollment			Pre-conversion				HBV DNA conversion			
		HBV DNA	HBsAg	anti-HBc	HBV DNA	HBsAg	anti-HBc	anti-HBs	HBV DNA	HBsAg	anti-HBc	anti-HBs
New infection	Pre-HBsAg WP	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	HBsAg conversion	-	-	-	-	-	-	NA	+	+	-	NA
	Post-HBsAg WP	-	-	-	-	-	-	NA	+	-	+	NA
Anti-HBc-negative OBI	With immune response	-	-	-	-	-	-	NA	+	-	-	+ (≥4x)
	Without immune response	-	-	-	-	-	-	NA	+	-	-	+ (<4x)
Anti-HBc-positive OBI		-	-	-	-	-	+	<200 mIU/mL	+	-	+	NA

+ : 陽性, - : 陰性, anti-HBs 陽性: ≥10mIU/mL, With immune response (免疫応答あり) : HBV DNA 陽転時の a-HBs 力価が直前献血時から 4 倍以上上昇して陽性となった場合, Without immune response (免疫応答なし) : HBV DNA 陽転時の a-HBs 力価が直前献血時から 4 倍未満でありながら陽性であった場合, NA: 該当なし

C. 研究結果

変更前後の各調査期間にエントリーできた頻回献血者はそれぞれ、3,435,653 人および 2,962,041 人で、追跡は約 849 万人年および約 694 万人年に達した。観察期間中に HBV DNA が陽転した献血者は 232 人および 123 人存在し、HBV DNA 粗陽性率は 0.0068% および 0.0042% となり、変更前の 61% に減少した。

表 1 に従って各調査期間における HBV DNA 陽転者の感染時期を推定すると、表 2-1 (変更前)、表 2-2 (変更後) のように分類できた。新規感染と考えられる献血者数はそれぞれ 202 人および 116 人で、新規感染者の発生率は 10 万人年当り 2.38 件および 1.67 件となり、変更前後で 70% に減少した。これら新規感染者は全員が陽転前の献血では HBs 抗体が 10 mIU/mL 以下であった。

また、HBc 抗体陽性かつ HBs 抗体価が 200 mIU/mL

未満で献血基準を満たさない者が両期間でそれぞれ 4,377 人および 1,151 人いたが、HBV DNA 陽転者は 11 名および 1 名で、この集団の HBV DNA 粗陽性率も 0.2513% から 0.0869% の約 3 分の 1 に減少していた。

HBV DNA 陽転時に HBs 抗原と HBc 抗体も陽転し、HBs 抗体が陽性であった献血者はオカルト HBV 感染 (OBI) あるいはワクチンブレイクスルーと考えらる。このような献血者は試薬変更前と後の調査期間において、それぞれ 30 名および 7 名存在した。HBs 抗体価が 4 倍以上上昇して陽性 (10 mIU/mL 以上) となった免疫応答例がそれぞれ 7 名および 3 名、抗体価変動が 4 倍未満で安定している免疫不応答例が 23 名および 4 名含まれていた。後者 4 名の詳細データを表 3 に示す。これら 4 名は男性 3 名、女性 1 名で、男性の平均年齢は 59 歳であった。いずれも陽転前の

HBs 抗体価は 10 mIU/mL 以上あったが、HBs 抗原は陰性のまま HBV DNA のみが陽転し、HBs 抗体不変のワクチンブレイクスルー感染もしくは OBI と考えられた。Case No. 4 の 38 歳女性は、HBV DNA 陽転以前

の HBs 抗体価は約 3 年間にわたって 200 mIU/mL を超えて安定しており、また、HBc 抗体価は 0.3～0.5 S/CO で推移していた。

表 2-1. 献血者における HBV DNA 陽転者（調査期間：2014.7-2019.3, 試薬変更前）

Population	Infection phase	Number of converters	Anti-HBs-positive at preconversion	Number of donors	Prevalence (%)	PY (person-years)	Incidences per 100,000 PY
Anti-HBc-negative repeat donors	New infection, total	202	0	3,435,653	0.0059	8,498,247	2.38
	Pre-HBsAg window period	72	0		0.0021		1.35
	HBsAg conversion	115	0		0.0033		0.85
	Post-HBsAg window period	15	0		0.0004		0.18
	Anti-HBc-negative OBI	30	23	3,435,653	0.0009	8,498,247	0.35
	With immune response	7	1		0.0002		0.08
	Without immune response	23	22		0.0007		0.27
Anti-HBc-positive repeat donors	Anti-HBc-positive OBI	11	5	4,377	0.2513	7,958	138.22

表 2-2. 献血者における HBV DNA 陽転者（調査期間：2020.7-2024.10, 試薬変更後）

Population	Infection phase	Number of converters	Anti-HBs-positive at preconversion	Number of donors	Prevalence (%)	PY (person-years)	Incidences per 100,000 PY
Anti-HBc-negative repeat donors	New infection, total	116	0	2,962,041	0.0039	6,943,905	1.67
	Pre-HBsAg window period	40	0		0.0014		0.58
	HBsAg conversion	70	0		0.0024		1.01
	Post-HBsAg window period	6	0		0.0002		0.09
	Anti-HBc-negative OBI	7	4	2,962,041	0.0002	6,943,905	0.10
	With immune response	3	0		0.0001		0.04
	Without immune response	4	4		0.0001		0.06
Anti-HBc-positive repeat donors	Anti-HBc-positive OBI	1	0	1,151	0.0869	1,675	59.70

表 3. HBc 陰性・HBs 抗体陽性献血者の HBV DNA 陽転事例（調査期間：2020.7-2024.10, 4 例）

Cases	Sex	Age	Days	ALT (IU/mL)	HBV DNA	HBsAg (S/CO)	HBcAb (S/CO)	HBsAb (mIU/mL)	HBsAb increase fold		
1	Male	65	0	46	-	-	0.2	-	0.3	+	21.3
			90	53	-	-	0.2	-	0.2	+	18.7
			188	46	-	-	0.2	-	0.2	+	19.2
			365	62	-	-	0.1	-	0.3	+	20.8
			456	57	-	-	0.2	-	0.3	+	16.7
			593	46	+	-	0.1	-	0.3	+	22.0
2	Male	61	0	26	-	-	0.1	-	0.2	+	198.1
			246	19	-	-	0.1	-	0.1	+	213.0
			330	18	-	-	0.1	-	0.1	+	188.3
			420	19	+	-	0.1	-	0.2	+	252.0
3	Male	52	0	19	-	-	0.1	-	0.2	+	70.9
			389	13	-	-	0.1	-	0.1	+	63.8
			549	18	-	-	0.2	-	0.1	+	72.0
			858	28	+	-	0.1	-	0.1	+	102.6
4	Female	38	0	17	-	-	0.1	-	0.3	+	197.4
			394	16	-	-	0.1	-	0.3	+	206.9
			510	14	-	-	0.1	-	0.3	+	209.0
			763	13	-	-	0.1	-	0.5	+	249.4
			1007	12	-	-	0.1	-	0.3	+	204.1
			1147	13	+	-	0.1	-	0.4	+	258.0

D. 考察

献血血液の検査試薬変更に伴い試薬の特異性の違いにより、変更直後はすべての検査項目において陽性率が一時的に上昇した（図 1）。このため、試薬変更後の調査期間は変更前と同じレベルに落ち着いた 2020 年 7 月から開始することとした。

献血者延べ人数は、例年約 500 万人で、ほぼ一定であるが、各コホートの HBV DNA 粗陽転率および新規感染の発生頻度は試薬変更前後で 6 割程度に減少した。これは試薬変更によるものではなく、国民全体の HBV 感染者が大きく減少してきていることを反映したものと考えられる。初回献血者集団の HBV NAT 陽性率は、2014 年は 0.129%であったが、2024 年には 0.061%へ半減している。

各調査期間において、新規感染者は全員、HBV DNA 陽転前の HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満であったことから、HBV 感染防御の HBs 抗体価レベルとされている 10 mIU/mL 以上であるという指針が適正であることが再確認された。一方、わずか 4 名であるが、HBV DNA 陽転以前から長期にわたって HBc 抗体陰性で、HBs 抗体価も 10 mIU/mL 以上（うち 2 人は約 200 mIU/mL の高値）でほぼ変動していないことから、ワクチン接種者のブレークスルー感染の可能性も確認された。しかし、このうち男性 3 人は高齢であり、残る女性 1 人は HBc 抗体価が陰性とはいえ若干高め値を示していることから、HBV 感染既往者の再活性化の可能性もある。これらの HBV DNA が陽転した献血者には、その後の献血を辞退していただ

く旨の通知が送付されるため、その後フォローができず、ブレイクスルー感染か再活性化かは不明のままである。

また、同様な通知は HBc 抗体陽転者へも発送される。そのような通知にも関わらず何らかの事情でその後も継続して献血した感染既往者が両調査期間で 5,000 人あまりいた。試薬変更後は変更前の調査時の約 1/3 に大きく減少したが、その中で 1 人のみ HBV DNA が陽転した。これは正に感染既往者の再活性化である。このコホートの 10 万人年あたりの HBV DNA 陽転率は新規感染者に比べ約 35 倍以上高かった。

E. 結論

HBV 感染を防御するのに最低必要な HBs 抗体値は 10 mIU/mL と言われていることが再確認された。一方で、HBs 抗体を 200 mIU/mL 以上有する献血者で HBV DNA が陽転化した例も複数例存在し、ワクチンブレイクスルー感染の存在は否定できなかった。

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.
- (3) Incidences of new hepatitis B infection and anti-hepatitis B core-negative occult hepatitis B infection among Japanese blood donors in relation to anti-hepatitis B surface antigen levels. Satake M, Sugiyama M, Mizokami M, Tanaka J. J Med Virol. 2024.
- (4) The first case of transfusion-transmitted hepatitis B virus genotype I in Japan. Yamagishi N, Ando N, Yoshimasa T, Toda S, Sobata R, Goto N, Matsubayashi K, Satake M, Tani Y. Transfusion. 2025.

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)
- (3) 田中亜美, 古田里佳, 松林圭二, 佐竹正博, 谷慶彦, 個別 NAT スクリーニング導入後の輸血用血液製剤における HBV, HCV, HIV-1 の輸血感染残存リスク, 第 72 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 (2024 年 5 月 30 日, 東京)
- (4) 安藤菜穂子, 山岸尚仁, 吉政隆, 蕎麦田理英子, 後藤直子, 松林圭二, 佐竹正博, 谷慶彦, 個別 NAT 導入後初の赤血球製剤による HBV 感染事例, 第 72 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 (2024 年 5 月 31 日, 東京)

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

