



Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan

坊池, 義浩

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2011-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5121

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005121>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	坊池 義浩
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 5121 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 23 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan(兵庫県の遡及調査で判明した HBV DNA 陽性血輸血の感染性に関する検討)

審 査 委 員

主 査	教 授	堀田 博
	教 授	熊谷 俊一
	教 授	熊谷 俊一
	教 授	平井 みどり

(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Infectivity of HBV DNA positive donations identified in

look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan

兵庫県の遡及調査で判明した HBV DNA 陽性血輸血

の感染性に関する検討

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻

疫 学

(指導教員:西尾 久英 教授)

坊 池 義 浩

【目的】日本では、輸血後HBV感染症を防止するため、献血された血液に対して、HBs抗原検査、HBc抗体検査といった血清学的検査が実施されてきたが、1999年からは血清学的検査が陰性の血清をプールした検体を用いた核酸増幅検査(以下、NAT: Nucleic acid Amplification Testing)が導入された。ミニプールNATは500人分の血清をプールした検査から始まったが、HBV DNAの検出率を高めるため2000年から50人プール、2004年から20人プールとプール人数を縮小させてきた。しかし、HBV DNAの検出感度を高めても輸血後HBV感染症の危険性は残る。

HBs抗原検査、HBc抗体検査、ミニプールNATが陰性から陽性に転換した複数回献血者については、陽転時から遡って前回献血の保管検体を用いて個別NATを実施し、献血血液による感染性を確認する遡及調査が行われている。これによって、ウイルス感染後に検査で陽性が確認できない空白期間(ウインドウピリオド)の急性HBV感染症や潜在性HBVキャリアの献血血液による感染を発見できる。

研究者らは、ミニプールNATが陰性で、個別NATが陽性のHBV感染血液による輸血後感染頻度を明らかにするため、2005年4月から2009年3月まで4年間に亘る遡及調査のデータを解析した。

【方法】兵庫県赤十字血液センターでは、2005年4月から2009年3月の4年間に献血された総献血者787,695人の血液に対してHBV感染症を検査した。血清学的検査は、HBs抗原検査、HBc抗体検査、HBs抗体検査が実施された。核酸増幅検査は、個別NATおよびミニプールNATが実施された。HBVの血清学的検査が陽性、もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が61IU/L以上の献血血液は、ミニプールNATを実施しなかった。

受血者の検査は医療機関において輸血前後の血清学的検査、個別NATおよびALTを含む生化学検査を実施した。

献血者と受血者のHBV DNAのジェノタイプと塩基配列の相同性は、Okamotoらの方法により決定した。

【結果】兵庫県の総献血者787,695人の血液についてHBV感染症検査を実施した。総献血者787,695人の内685,844人が複数回献血者で、685,844人の内265人は血清学的検査もしくはミニプールNATが陽転した。265人の遡及調査において、内13人が前回献血の保管検体で個別NATが陽性だった。研究者らは、兵庫県における遡及調査において、ミニプールNAT陰性のHBV感染血液が輸血される頻度が13人/685,844人(～1/53,000)の確率で発生することを明らかにした。

血清学的検査もしくはミニプールNATが陽転した複数回献血者265人は、HBs抗原検査のみが陽転した人は48人、HBs抗原検査は陰性だったがミニプールNATが陽転した人は13人、HBs抗原検査およびミニプールNATは陰性だったがH

Bc抗体検査が陽転した人は204人と最も多かった。

ミニプールNAT陰性のHBV感染献血者14人は、献血者1を除いた上記13人がHBV陽転時から遡って前回献血の保管検体で個別NAT陽性であることが確認された。献血者1は、医療機関からの輸血後HBV感染症の患者報告によって、献血血液の感染性を確認する遡及調査で個別NAT陽性が発見された。献血者1は、複数回献血者の遡及調査で見つかったわけではない。このようなことから、ミニプールNAT陰性のHBV感染血液が輸血される発生頻度は、 $\sim 1/53,000$ より高い発生率の可能性はある。

研究者らは、ミニプールNAT陰性のHBV感染血液が輸血された13人の受血者を追跡した。13人の内1人は、医療機関で輸血後HBV感染症が判明した受血者で、献血者1からのHBV感染血液が輸血された事例である。13人の内12人の受血者では、12人の内1名のみに輸血後HBV感染症が証明された。12人の内4人は観察期間中HBV感染症検査が陰性だった。12人の内7人は、輸血後すぐに原疾患による死亡、もしくは検査のために医療機関へ来なかったため、輸血後のHBV感染症検査が実施されていなかった。

以下に、ミニプールNAT陰性のHBV感染血液が輸血された事例1の詳細を示す。

献血者1の血液は個別NAT陽性で、ミニプールNAT、HBs抗原検査、HBc抗体検査は陰性であった。受血者1は、63歳骨髓異形成症候群(MDS)の男性で、28回輸血を受けており、化学療法中に献血者1からの当該赤血球製剤で輸血後HBV感染症を起こした。医療機関の検査記録では、輸血前の2002年2月18日はHBs抗原検査陰性、2002年5月22日の当該赤血球製剤の輸血から175日後の2002年11月13日に個別NAT陽性となった。さらに、254日後の2003年1月31日はHBs抗原検査陽性、315日後の2003年4月2日はHBc抗体検査陽性となった。HBc抗体検査が陽転時にALTの上昇を認めた。観察できた2003年10月29日までHBs抗体検査は検出レベル以下であった。受血者1は、2004年1月4日に原疾患で死亡した。献血者1の血液でHBV感染症が引き起こされたことを確認するため、献血者1と受血者1のHBV塩基配列を解析したところ、両者はジェノタイプCで、533番目の1塩基を除いてすべて塩基配列が一致していた。受血者1は献血者1からの赤血球製剤でHBV感染を引き起こした。ミニプールNAT陰性のHBV感染血液が輸血された事例2-13の詳細については省略する。

【考察】研究者らは、2005年4月から2009年3月までの4年間に亘る遡及調査において、ミニプールNATで検出したHBV DNA、HBs抗原、HBc抗体が陽転した複数回献血者を確認した。これらがすべて真のセロコンバージョンであるなら、兵庫県における複数回献血者のうち、HBV新規感染例の発生率は、4年間で1:2,600、年間で1:650と推定した。

また、複数回献血者の遡及調査に基づき、ミニプールNAT陰性のHBV感染血

液が輸血される発生頻度を $\sim 1/53,000$ と算出した。しかし、複数回献血者の遡及調査では初回献血者は解析されないため、この頻度は最小の評価値であることに注意したい。加えて、個別NATを実施してもHBV DNAのコピー数が少ない献血者は常に検出されるわけではないので、一過性に個別NATで検出される献血者は、通常のHBVスクリーニング検査で検出されないかもしれない。Inabaらは、常に個別NAT陽性結果を示さない潜在性HBVキャリアの事例を報告している。Inabaらの事例は、個別NATで一度陰性とされても繰り返し個別NATを実施する必要性があることを支持している。

輸血後HBV感染症の発生率について正確に予測することは困難である。それは2つの要因がある。1つは、HBV感染血液を輸血された受血者の半数以上は死亡等により追跡できないことであり、もう1つは、輸血後の観察期間が過ぎた後にHBV陽性になるかもしれないことである。

SchreiberらとComanorらは、HBV感染血液が輸血された後、3ヶ月以内に個別NATが陽性になると報告している。日本でも輸血3ヶ月後にHBV個別NATを実施するよう厚生労働省のガイドラインで推奨されている。しかし、献血者1のHBV感染血液を輸血された受血者1は、個別NAT陰性のウインドウ期間が161日以上であった。輸血3ヶ月後にのみHBV個別NATを実施するだけでは、このような受血者はHBV感染の存在を証明するには十分ではないかもしれない。

本研究では、個別NAT陽性血液の輸血後175日までHBVの血清学的マーカー、HBV DNA、肝機能障害を示さなかったMDSの受血者を報告した。HBVの出現が遅延したことは、2つの要因が推測されるかもしれない。1つは、輸血された血液中のHBV DNAのコピー数が非常に少ないことであり、もう1つは、受血者が免疫抑制状態にあったことである。研究者らは、受血者1の経験に基づき、輸血後HBV感染症検査の観察期間は6ヶ月以上であるべきとした。

【結論】研究者らは、兵庫県における複数回献血者の遡及調査に基づいて、ミニプールNAT陰性のHBV感染血液が輸血される頻度が13人/685,844人($\sim 1/53,000$)以上の確率で発生することを明らかにした。しかし、ミニプールNAT陰性のHBV感染血液を輸血された受血者の半数以上は追跡できなかった。より慎重な追跡システムを確立する必要がある。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2155 号	氏 名	坊 池 義 浩
論文題目 Title of Dissertation	Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan 兵庫県の遡及調査で判明した HBV DNA 陽性血輸血の感染性に関する 検討		
審査委員 Examiner	主 査 堀 田 博 Chief Examiner 副 査 熊 谷 俊 一 Vice-examiner 副 査 平 井 み どり Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

わが国においては、輸血後 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染症を防止するため、献血された血液に対して HBs 抗原検査、HBc 抗体検査といった血清学的検査が実施されてきたが、1999 年からは血清学的検査が陰性の血清をプールした検体を用いた核酸増幅検査 (以下、NAT : Nucleic acid Amplification Testing) が導入された。ミニプール NAT は 500 人分の血清をプールした検査から始まったが、HBV DNA の検出率を高めるため 2000 年から 50 人プール、2004 年から 20 人プールとプール人数を縮小させてきた。しかし、HBV DNA の検出感度を高めても輸血後 HBV 感染症の危険性はまだ残っている。

HBs 抗原検査、HBc 抗体検査、ミニプール NAT で陰性であったがその後陽性に転換した複数回献血者については、陽転時から遡って前回献血の保管検体を用いて個別 NAT を実施し、献血血液による感染性を確認する遡及調査が行われている。これによって、ウイルス感染後に検査で陽性が確認できない空白期間 (ウインドウピリオド) の急性 HBV 感染症や潜在性 HBV キャリアの献血血液による感染を発見できる。

本申請者らは、ミニプール NAT が陰性で、個別 NAT が陽性の HBV 感染血液による輸血後感染頻度を明らかにするため、2005 年 4 月から 2009 年 3 月まで 4 年間に亘る遡及調査のデータを解析した。兵庫県赤十字血液センターで献血された総献血者 787,695 人の血液に対して、HBs 抗原検査、HBs 抗体検査、HBc 抗体検査、個別 NAT 及びミニプール NAT を実施した。受血者の検査は医療機関において輸血前後の血清学的検査、個別 NAT およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) を含む生化学検査を実施した。献血者と受血者の HBV DNA のジェノタイプと塩基配列の相同性は、Okamoto らの方法により決定した。

その結果、兵庫県の 4 年間の献血者総数 787,695 人のうち 685,844 人が複数回献血者で、その内 265 人は血清学的検査もしくはミニプール NAT が陽転したことがわかった。265 人の遡及調査において、内 13 人が前回献血の保管検体で個別 NAT が陽性であった。すなわち、ミニプール NAT 陰性の HBV 感染血液が輸血される頻度が 13 人/685,844 人

($\sim 1/53,000$) の確率であった。なお、本研究では、献血者の遡及調査以外に、医療機関からの輸血後 HBV 感染症の患者報告による遡及調査で、1 例の個別 NAT 陽性症例をも見出した。このことから、ミニプール NAT 陰性の HBV 感染血液が輸血される発生頻度は、 $\sim 1/53,000$ より高い可能性も十分考えられる。

血清学的検査もしくはミニプール NAT が陽転した複数回献血者 265 人のうち、HBs 抗原検査のみが陽転した人は 48 人、HBs 抗原検査は陰性だったがミニプール NAT が陽転した人は 13 人、HBs 抗原検査およびミニプール NAT は陰性だったが HBc 抗体検査が陽転した人は 204 人であった。

本申請者らは、ミニプール NAT 陰性の HBV 感染血液が輸血された 13 人の受血者の追跡調査も実施した。13 人の内 1 人は、医療機関で輸血後 HBV 感染症が判明した受血者である。残る 12 人の内 1 名のみに輸血後 HBV 感染症が証明された。12 人の内 4 人は観察期間中 HBV 感染症検査が陰性だった。他の 7 人は輸血後すぐに原疾患による死亡したか、検査のために医療機関へ来なかったため、輸血後の HBV 感染症検査が実施されていなかった。

複数回献血者の遡及調査に基づき、ミニプール NAT 陰性の HBV 感染血液が輸血される発生頻度を $\sim 1/53,000$ と算出したが、複数回献血者の遡及調査では初回献血者は解析されないで、この頻度は最小の評価値であることに注意したい。加えて、個別 NAT を実施しても HBV DNA のコピー数が少ない献血者は常に検出されるわけではないので、一過性に個別 NAT で検出される献血者は、通常の HBV スクリーニング検査で検出されないかもしれない。実際、常に個別 NAT 陽性結果を示さない潜在性 HBV キャリアの事例も報告されている。従って、個別 NAT で一度陰性とされても繰り返し個別 NAT を実施する必要があると考えられる。また、わが国では輸血 3 ヶ月後に HBV 個別 NAT を実施するよう厚生労働省のガイドラインで推奨されているが、本申請者らの研究において、個別 NAT 陰性の血液の受血者が HBV 感染症検査陽性になるウインドウペリオドが 161 日以上という症例が見出され、輸血後 HBV 感染症検査の観察期間は 6 ヶ月以上であるべきと提唱している。

以上、本研究は、日本赤十字社の遡及調査に基づいて、HBV 感染血輸血の発生状況を研究したものであるが、献血者の肝炎スクリーニング検査および受血者の追跡調査の問題点とその改善方法について重要な知見を得たものとして価値ある集積と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。