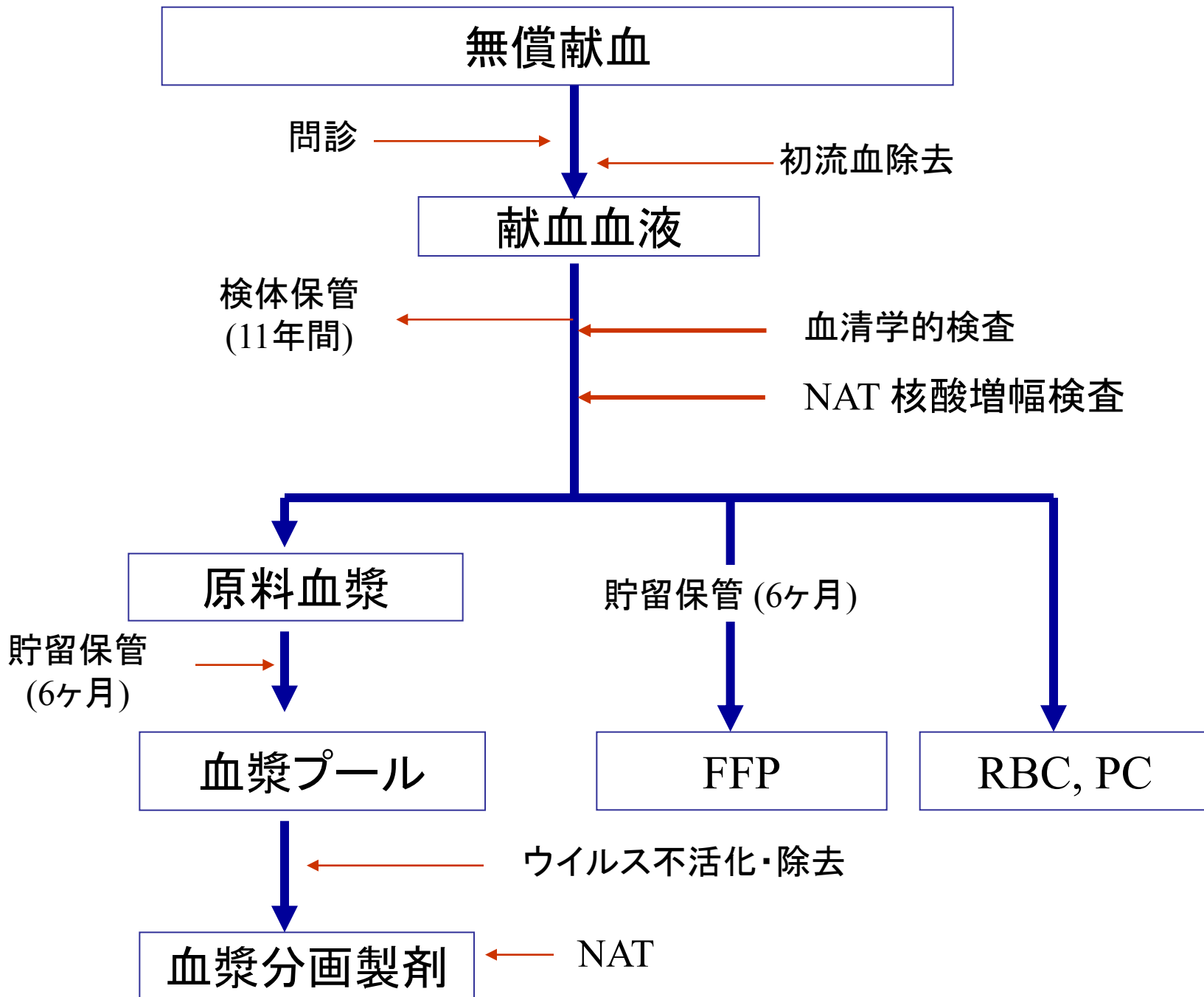


輸血によるHBV感染の現状

佐竹正博

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所



日赤血液センターでのHBVスクリーニングアルゴリズム

HBsAg 陽性(CLEIA): 不適

HBsAg 陰性: 下記アルゴリズムへ



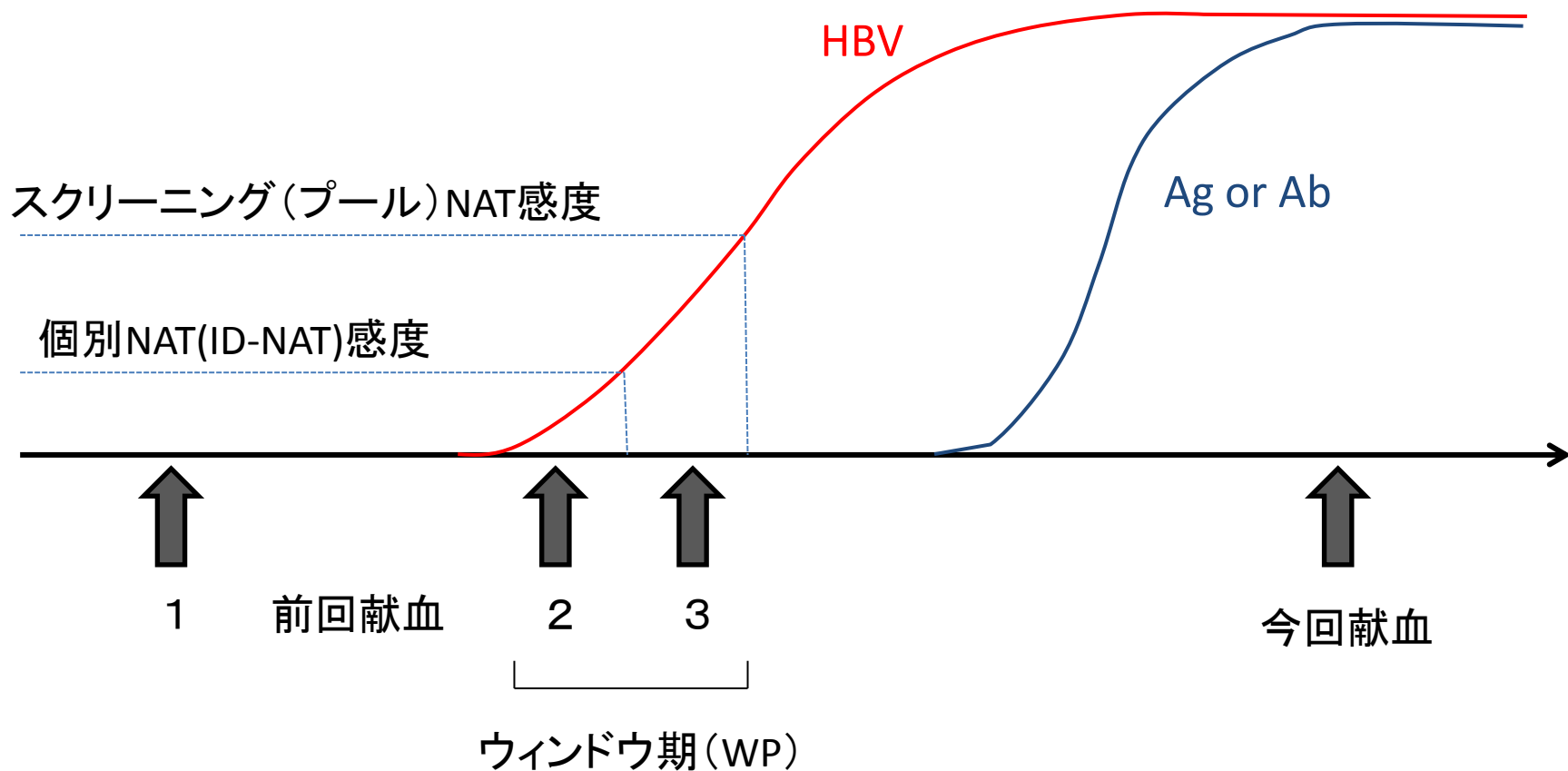
Anti-HBc-nonreactive 適		Anti-HBc	
		低力価 $1.0 \leq S/CO < 12.0$	高力価 $S/CO \geq 12.0$
Anti-HBs	≥ 200 IU/L	適	適
	< 200 IU/L	適	不適

「適」のもの



NAT (20プール)へ

輸血ウイルス感染症に関する遡及調査について (HBV, HCV, HIV)





遡及調査に基づく感染性のスタディ

- 再来献血者のHBV陽転化 (1997-2004)
 - 50P-NAT スクリーニングあり 15,721
 - 50P-NAT スクリーニングなし 少数
- 前回献血の個別NAT 陽性 291
- 個別NAT陽性製剤の輸血数 310
- 輸血を受けた患者の情報 **181**

個別NAT陽性製剤を輸血された181人の患者の感染状況 (50 プール NAT)

輸血感染確定	12
HBsAg 陽転	7
HBV-DNA 陽転	2
HBsAb 陽転	3
<hr/>	
輸血後陽性、輸血前データなし	7
<hr/>	
患者に感染既往あり	7
<hr/>	
感染の証拠なし	51
<hr/>	
患者死亡	104

HBcAbから見た製剤の感染性

HBcAb	輸血患者数	感染		感染性 (%)
		あり	なし	
陽性	33	1	32	3.0 % (2.4 – 3.0)
陰性	22	11	11	50 % (37 – 50)
判定不能	8	0	8	
合計	63	12	51	19 %

製剤中のウイルス量とHBV感染性

全製剤

Copies/mL () 症例数

感染あり (12) <100 (7), 160, 170, 230*, 300#, 380

感染なし (50) <100 (43), 100, 120, 170, 200, 230*, 300#, 460

HBcAb 陰性製剤

感染あり (11) <100 (6), 160, 170, 230*, 300#, 380

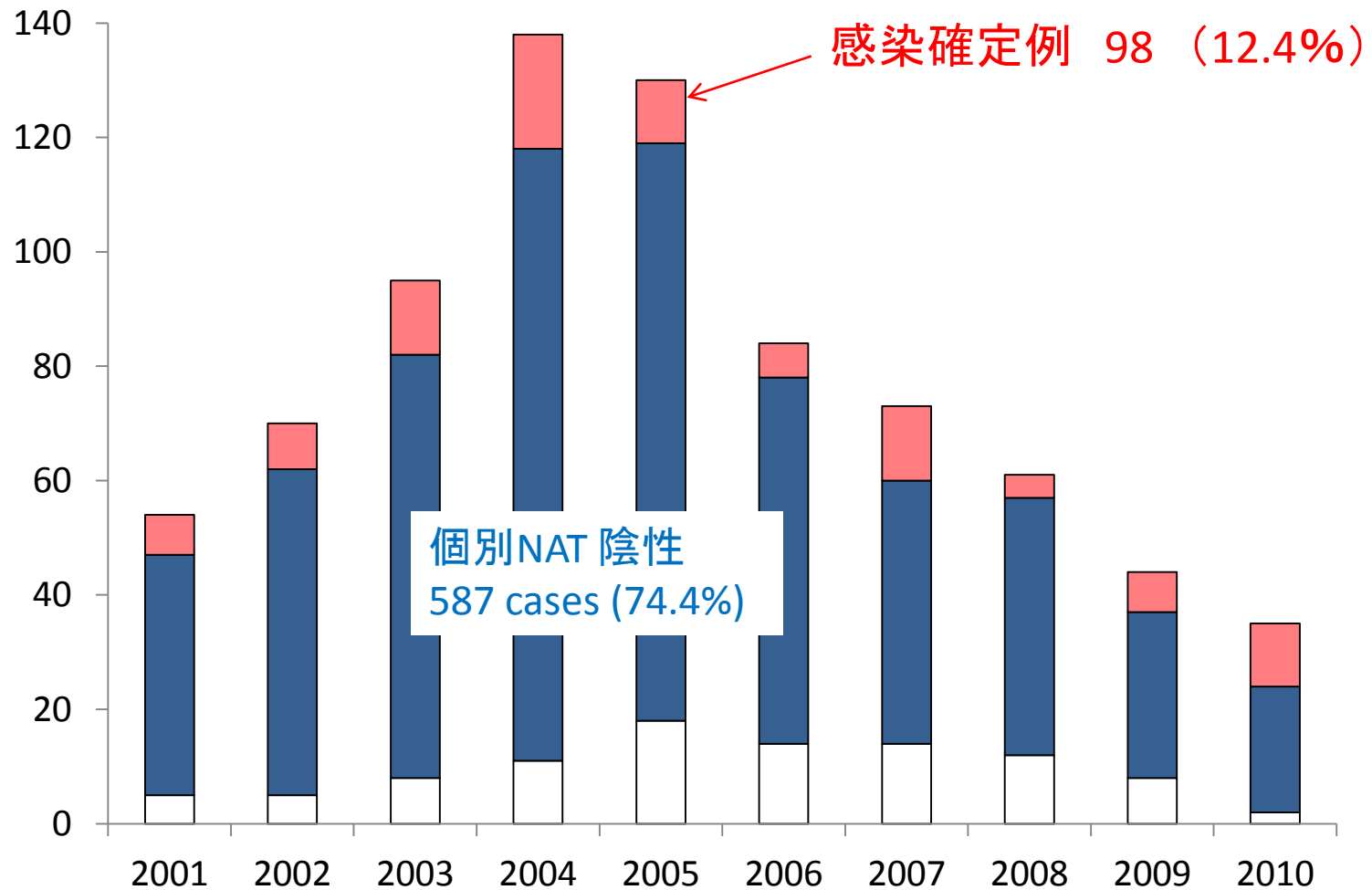
感染なし (11) <100 (8), 170, 230*, 300#

* # 同一献血由来

その後の輸血HBV感染症

輸血HBV感染疑いの報告数

報告総数 789



スクリーニングシステム	50p-AmpliNAT	20p-AmpliNAT	20p-TaqScreen
スクリーニング期間	2000 2月 – 2004 7月 (4.5 y)	2004 8月 – 2008 7月 (4.0 y)	2008 8月 – 2010 3月 (1.7 y)
screening NAT 感度 (copies/mL)	650	260	76
ID-NAT 感度 (遡及調査) (copies/mL)	13	13	3.8
検査本数	24,702,784	19,513,054	8,746,037
WP 献血	473 (105/y)	258 (65/y)	50 (30/y)
OBI 献血		76 (17/y)	133 (80/y)

OBI: 感染既往者 (HBs-Ag 陰性、HBc抗体陽性、HBV-DNA陽性)

スクリーニングシステム	50p-AmpliNAT	20p-AmpliNAT	20p-TaqScreen
スクリーニング期間	2000 2月 – 2004 7月 (4.5 y)	2004 8月 – 2008 7月 (4.0 y)	2008 8月 – 2010 3月 (1.7 y)
ID-NAT 感度 (copies/mL)*	13	13	3.8

輸血によるHBV感染確定例

ID-NAT-陰性 WP	5	6	1
ID-NAT-陽性 WP	28	12	3
ID-NAT-陰性 OBI	4	1	2
ID-NAT-陽性 OBI	13	12	11
合計	50	31	17

OBI: 感染既往者 (HBs-Ag 陰性、HBc抗体陽性、HBV-DNA陽性)

輸血HBV感染を起こした血液製剤の種類

保管検体ID-NAT	RCC	FFP	PC
陽性	42	22	15
陰性	2	4	13
(製剤供給比)	320	120	70

輸血HBV感染を起こした血液製剤の種類

保管検体ID-NAT	RCC	FFP	PC
陽性	42	22	37
陰性	2	4	17
(製剤供給比)	320	120	70

$P < 0.01$

輸血HBV感染患者が示した最大ALT値

	ALT	<1000	>1000	合計
WP	n	24	13	37
OBI	n	12	19	31
<i>P</i> < 0.05				
個別NAT				
	陽性数	30	28	58
	陰性数	6	4	10
製剤の種類				
	RBC (n)	19	16	35
	FFP (n)	7	13	20
	PC (n)	10	3	13

輸血HBV感染患者の基礎疾患

	WP	OBI
悪性血液疾患	11	7
固型腫瘍手術	8	11
その他	18	13

	ALT	< 1000	> 1000	合計
--	-----	--------	--------	----

WP 総ウイルス量	<i>n</i>	<i>21</i>	<i>10</i>	<i>31</i>
	min	400	400	400
	max	260,000	560,000	560,000
	median	3,200	9,100	4,000
	mean	20,700	75,020	38,200

OBI 総ウイルス量	<i>n</i>	<i>8</i>	<i>16</i>	<i>24</i>
	min	400	400	400
	max	3,200	19,200	19,200
	median	1,800	3,200	3,200
	mean	1,800	4,450	3,600

劇症・重症肝炎を起こした血液製剤

製剤	個別NAT	ドナー感染状態	Genotype	Pre-core
血小板	陰性	WP	A	Wild
赤血球	陽性	OBI	B	G 1898 A
赤血球	陽性	OBI	C	G 1896 A

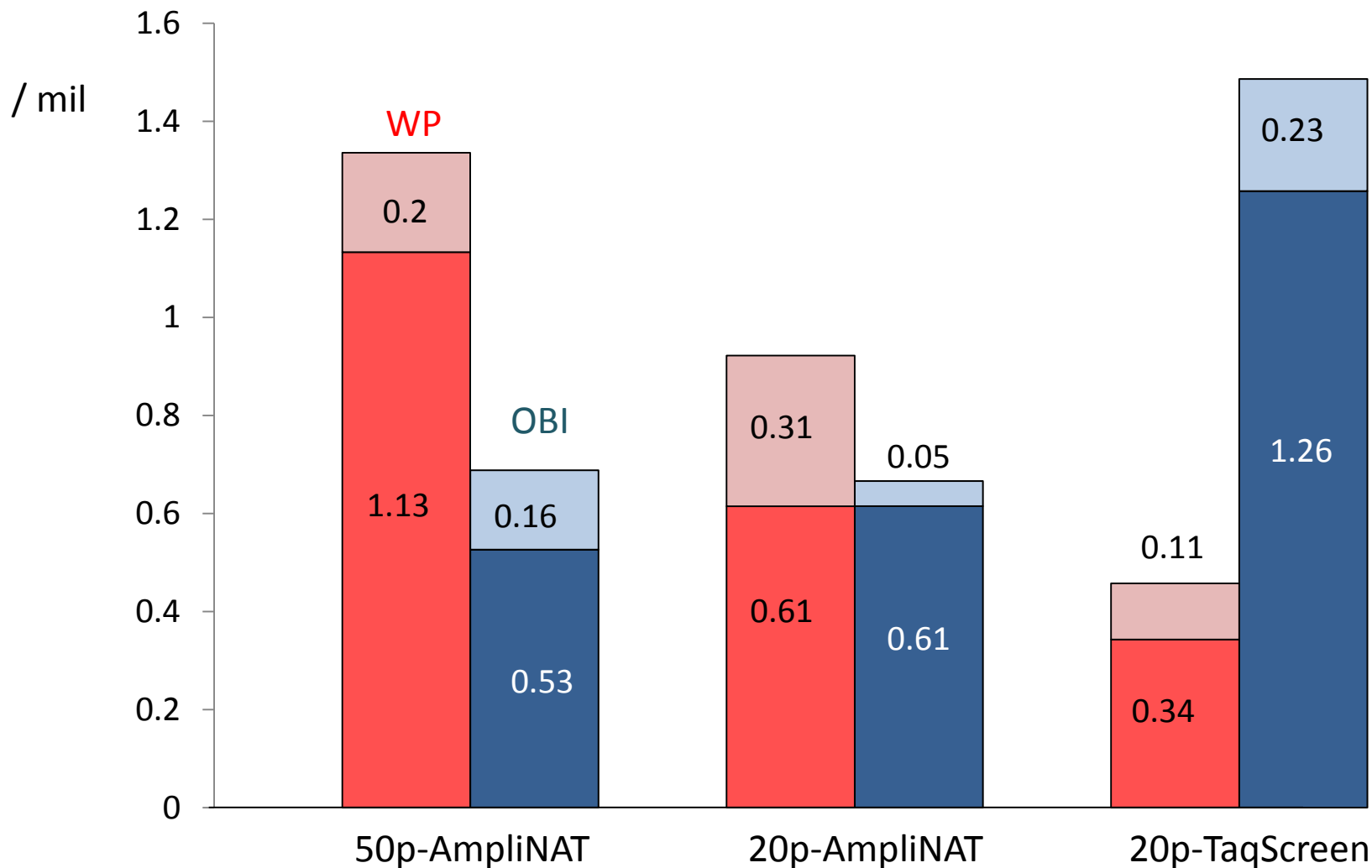
いずれも総ウイルス量は非常に少ない

Anti-HBs 陽性血液による感染

(anti-HBs > 10 mIU/mL)

	凝集法	CLEIA
ID-NAT-陰性 OBI	<u>1</u> / 5	<u>1</u> / 2
ID-NAT-陽性 OBI	2 / 25	5 / 11
Anti-HBs mIU / mL	12.5, <u>72.5</u> ? (99 ~ 251)	13.0, 13.1, 18.9 29.6, <u>29.8</u> , 62.

NAT感度と輸血感染頻度の推移



50%
LOD

screening

650

260

76

HBV感染既往者(OBI)からの献血 (530万献血 / 年)

		Anti-HBc	
		低力価 < 2 ⁶ (2 ⁵) or 1.0 ≦ S/CO < 12.0	高力価 ≥ 2 ⁶ (2 ⁵) or S/CO ≥ 12.0
Anti-HBc-reactive 4.9% (261,000)			
Anti-HBs	≥ 200 IU/L	適 2.04% (108,000)	適 1.38% (73,000)
	< 200 IU/L	適 1.31% (69,000)	不適 0.19% (10,000)

ID(個別)-NAT試行

東京都血液センター

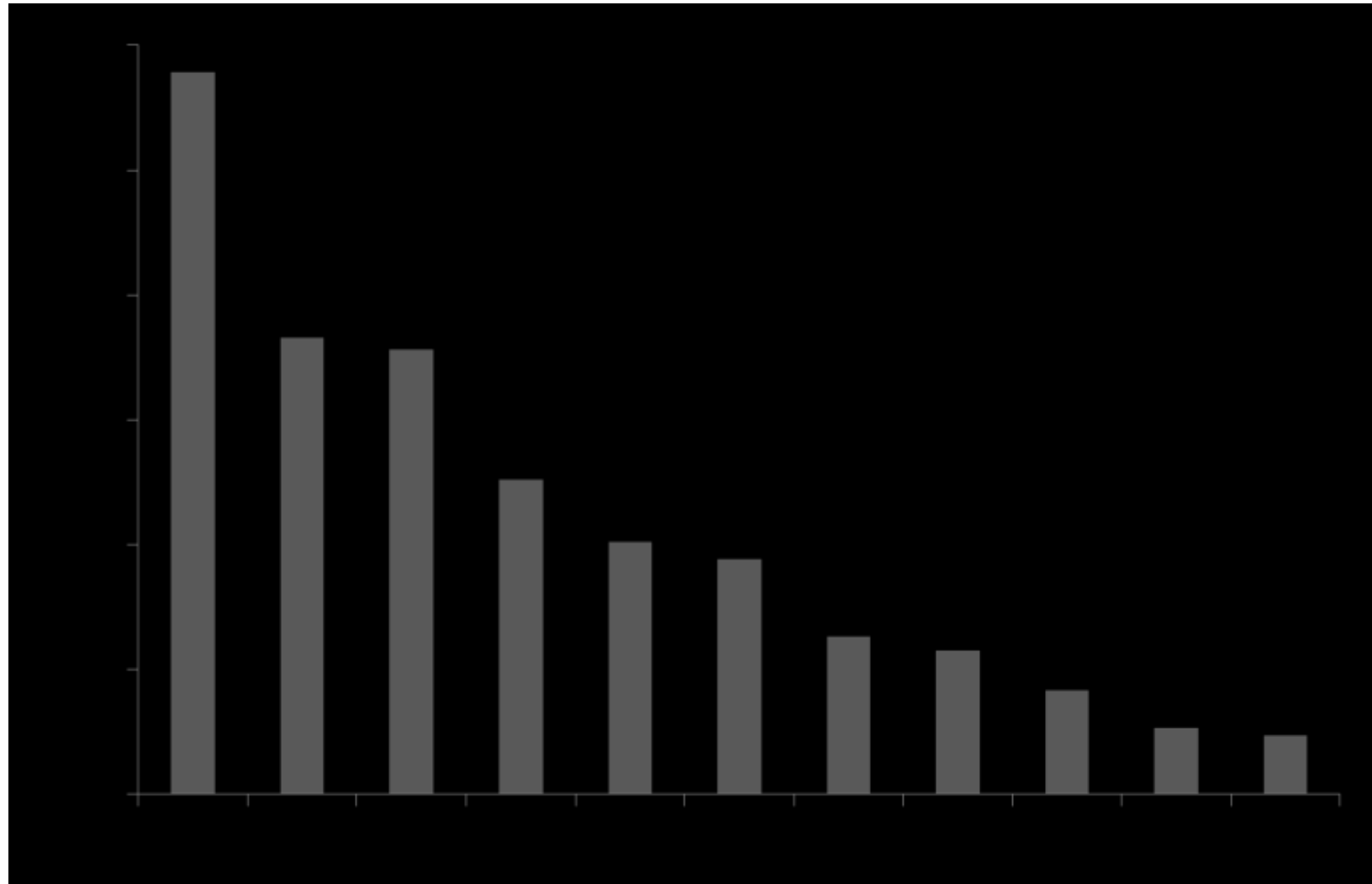
2010 12月～2011 5月(半年)

東京、神奈川、千葉、茨城、山梨

- 期間中の総献血数 640,628
- 対象 現在判定「適」とされているOBI由来血液
($1.0 \leq \text{anti-HBc} < 12$, $\text{anti-HBs} < 200 \text{ mIU/mL}$)
- ID-NAT感度 3.8 copies/mL (50%LOD)
- ID-NAT対象数 4,742 (0.74%)

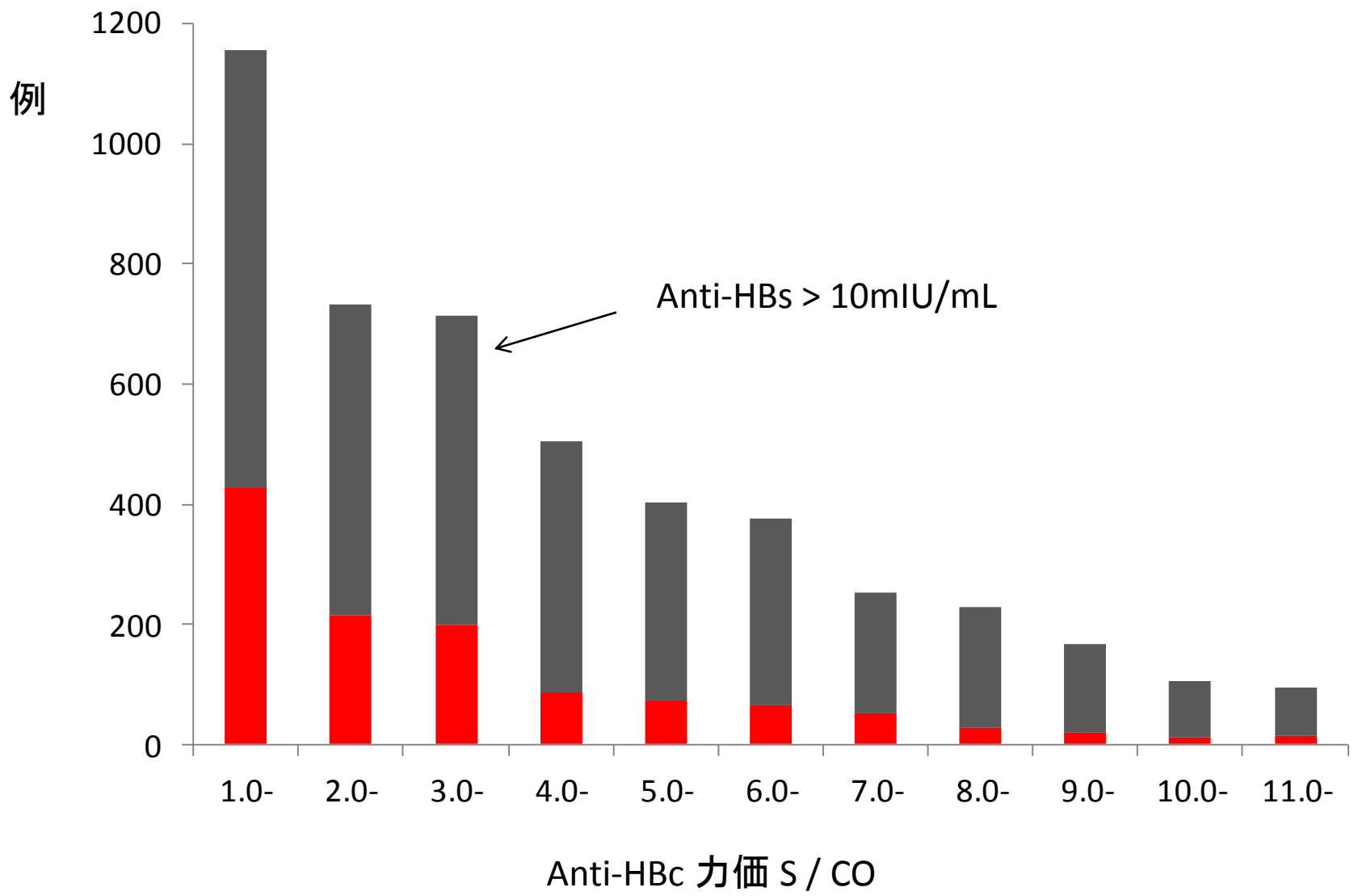
ID-NATに供された血液のanti-HBc力価による分布

例



Anti-HBc 力価 S / CO

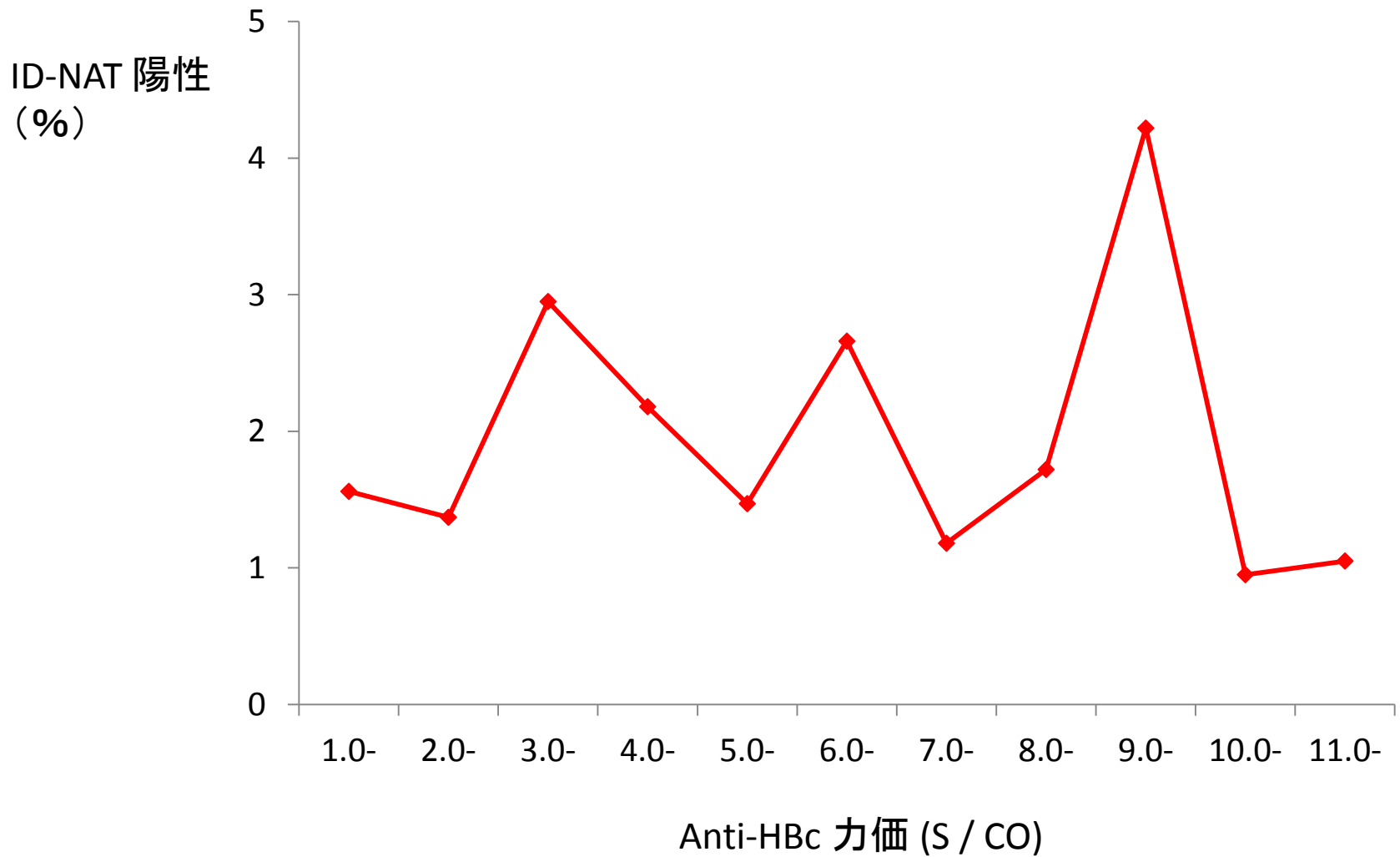
ID-NATに供された血液のanti-HBc力価による分布



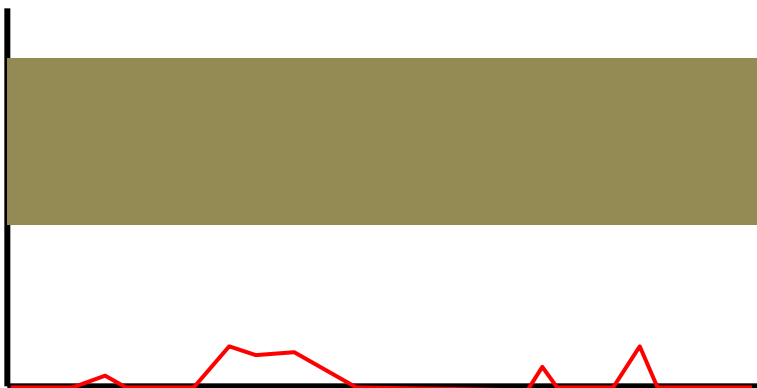
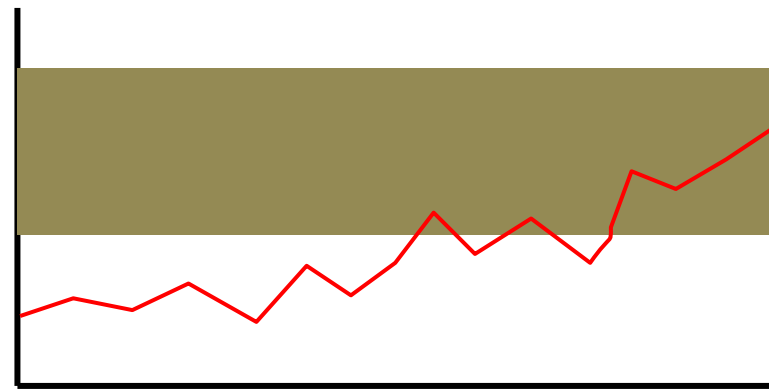
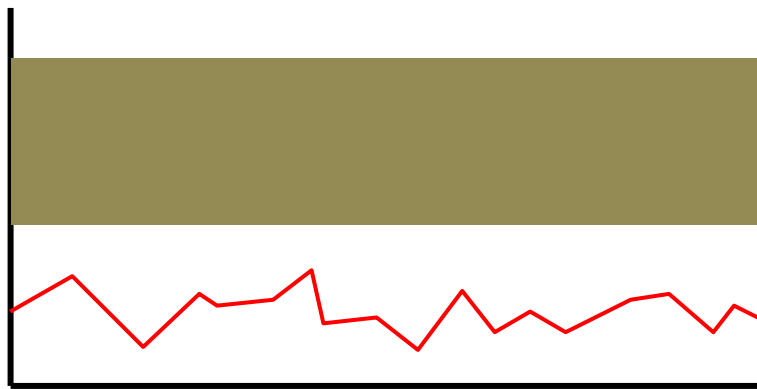
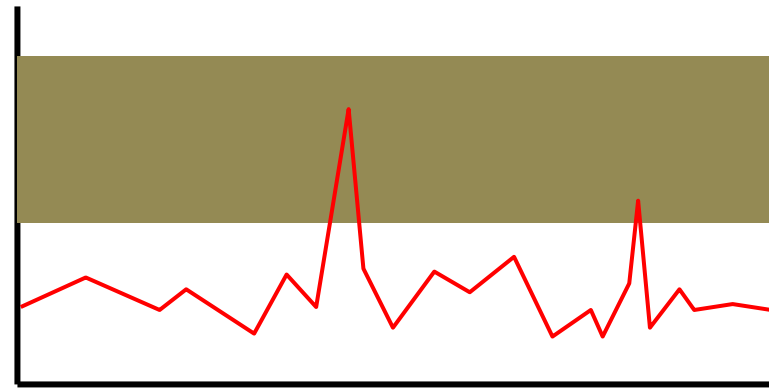
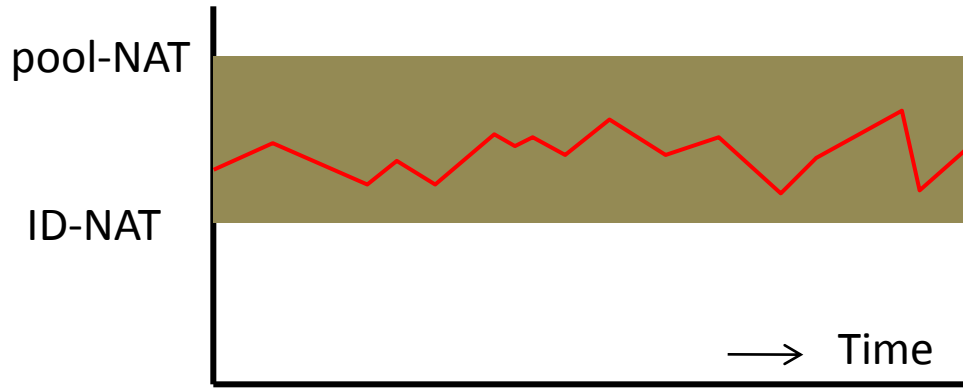
試行的ID-NATの結果

- ID-NAT 陽性率 1.94 % (92 / 4,742)
 男性 1.8 % 女性 2.4 %
 90%は50歳以上
- 遺伝子型 A : B : C : D = 1 : 24 : 45 : 1
- ウイルス濃度
 15本 < 20 copies/mL, 77本 測定不可
- Anti-HBs 陽性率 (>10 mIU/mL)
 ID-NAT(+)群 77 %, ID-NAT(-)群 75 %

ID-NAT陽性血液の anti-HBc 力価別分布



感染既往者(OBI)のviremiaとNAT



ID-NAT陽性となった複数回献血者

年齢		期間内の献血回数
48才	男性	4回
53	男性	3
68	男性	3
63	男性	2
66	男性	3
61	男性	2
65	男性	11
51	男性	3
55	男性	4

感染既往者(OBI)による輸血HBV感染 (1)

- 1年間に「適」とされるOBI献血; 69,000
- 現在「適」とされているOBI由来血液の1.94%がHBV-DNA陽性
- 推定されるHBV-DNA陽性血; 1339
- DNA陽性のOBI由来血液の感染リスク; 3%
(2007 JRC data)
- 1年間の感染数; 40
- ID-NAT陰性OBI血液による感染; 7
- 合計; 47例/年 (ヘモビジランスデータ; 7.7例/年)

感染既往者(OBI)による輸血HBV感染 (2)

- OBI関連の輸血HBV感染数は増えてきている
- OBI関連輸血感染の頻度は低いが、感染すれば重症の肝炎を起こす恐れがある
- OBIドナーの中から特に感染性の高いと思われる集団を見出すことは困難である
- Anti-HBc 陽性献血は全献血の1.31%である



anti-HBc陽性のドナーをすべて排除するのが根本的な解決法である

輸血HBV感染に対する対策

- OBI(感染既往)血液に対して
Anti-HBc-reactive 血液をすべて「不適」とする
2012年8月より実施
- ウィンドウ期血液に対して
より感度の高いNATの導入
個別(ID-)NAT？

WP	個別NAT + / -	
RCC	FFP	PC

25 / 2 6 / 1 12 / 9

OBI	個別NAT + / -	
RCC	FFP	PC

17 / 0 16 / 3 3 / 4

個別NATの
効果

93 % 86 % 57 %

100 % 84 % 43 %

WP + OBI		
RCC	FFP	PC

42 / 2 22 / 4 15 / 13

全製剤	
WP	OBI

43 / 12 36 / 7

合計

79 / 19

個別NATの
効果

95 % 85 % 54 %

78 % 84 %

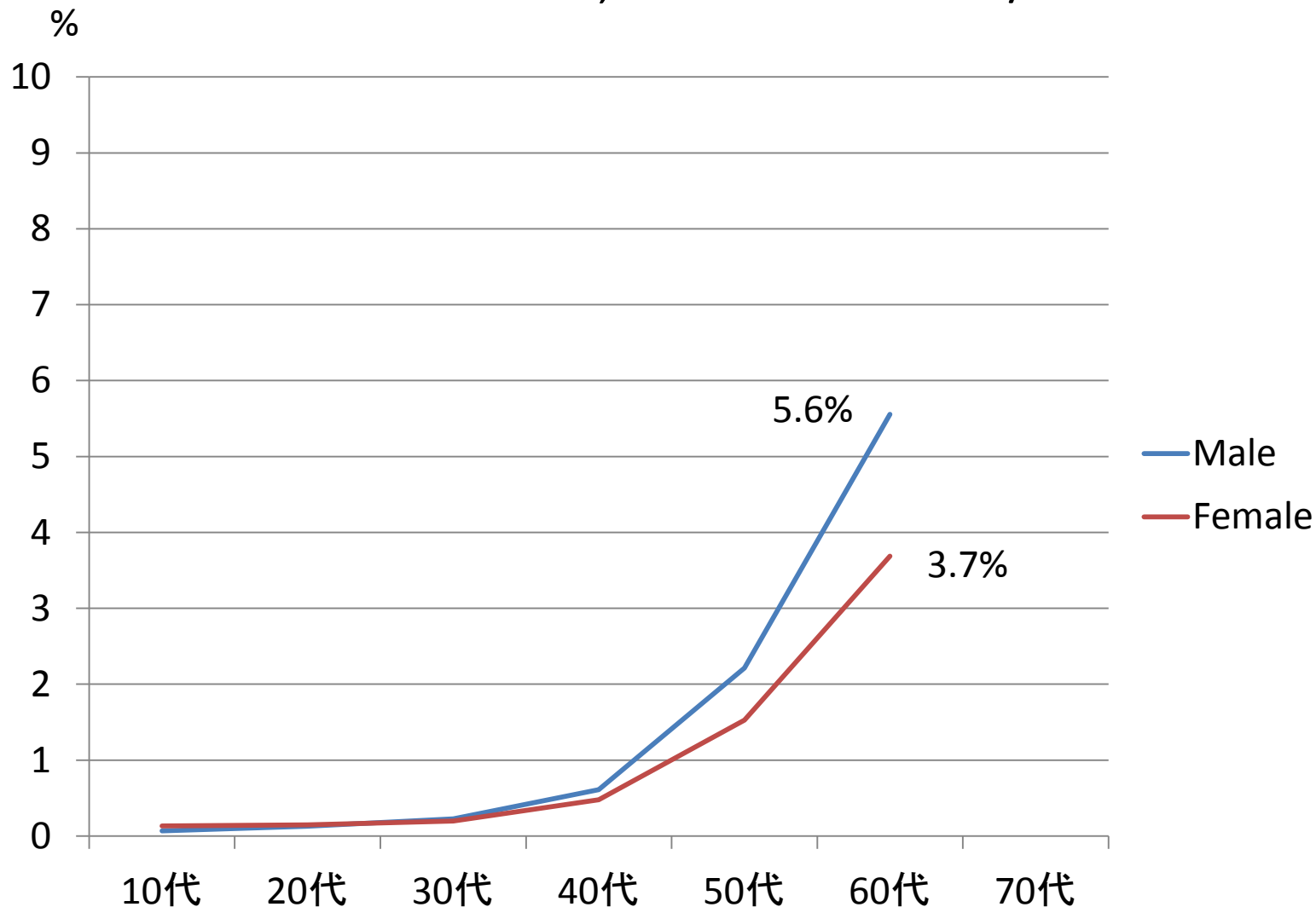
81 %

OBI(既往感染者)の臨床的意義

- ほとんどの場合健康上問題とはならない
- 感染率は低いが輸血感染を起こす
- HCVとの共感染の場合
 - 肝障害、肝線維化を増悪する
 - HCV肝炎を治療抵抗性にする
 - 発がん(HCC)を助長する
- de novo 肝炎の素地
 - HBV-DNAの血中レベル
 - HBsAbの力価

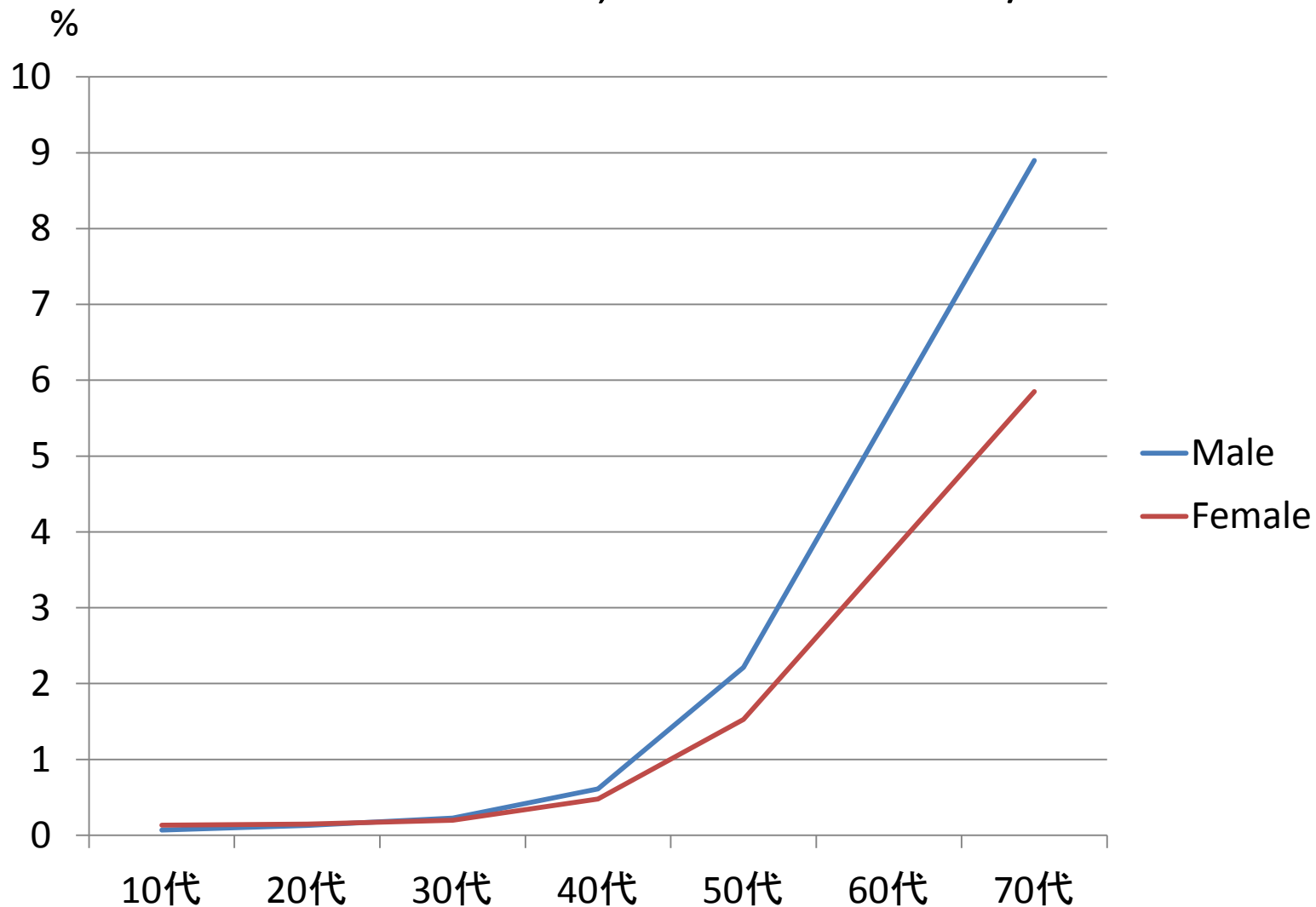
HBcAb弱陽性ドナーの年齢分布

1.0 < HBcAb < 12.0, HBsAb < 200 mIU/mL



HBcAb弱陽性ドナーの年齢分布

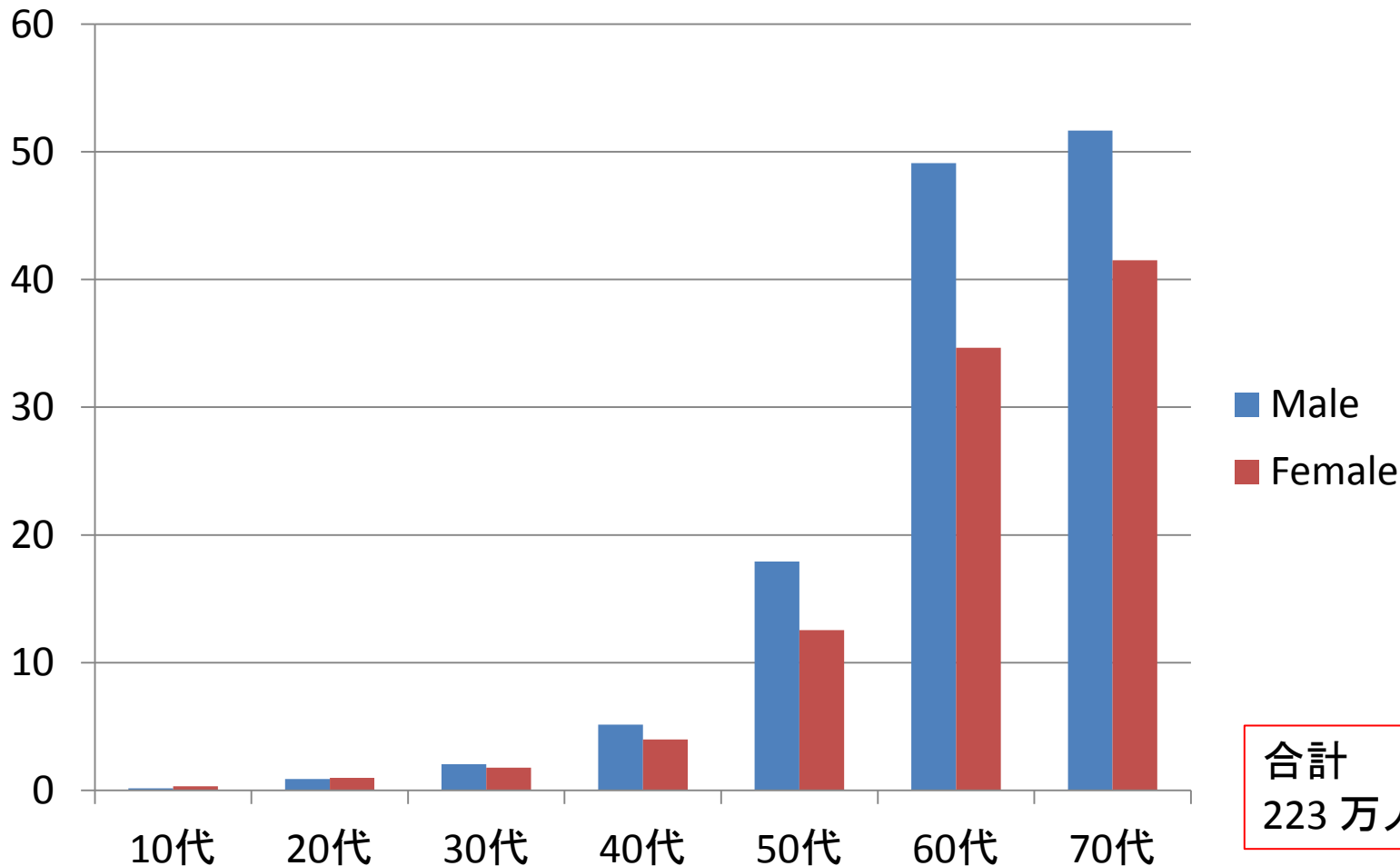
1.0 < HBcAb < 12.0, HBsAb < 200 mIU/mL



HBcAb弱陽性ドナーの年齢分布

1.0 < HBcAb < 12.0, HBsAb < 200 mIU/mL

万人



HBV感染既往 (OBI) 献血者

Anti-HBc-reactive	Anti-HBc		合計
	低力価 1.0 ≤ S/CO < 12.0	高力価 S/CO ≥ 12.0	
4.92% 837 万人			
Anti-HBs ≥ 200 IU/L	[2.04%] 347 万人	[1.38%] 235 万人	[3.42%] 582 万人
Anti-HBs < 200 IU/L	[1.31%] 223 万人 M 127 万人 F 96 万人 HBV-DNA (+) 7万人	[0.19%] 34 万人	[1.5%] 257 万人

No.	date	ID-NAT	HBsAg	HBcAB (HI)
index	2004.1.19		—	× 4
B-1	2003.12.29			
.	.			
B-3	2003.10.22			× 4
B-4	2003.9.22			
.	.			
B-7	2003.6.9			× 4
.	.			
B-13	2002.4.22			
.	.			
B-27	1999.8.16			
.	.			
B-34	1997.5.17			× 4
.	.			
B-42	1996.9.9			



Infection was verified.

Lookback with ID-NAT
The problem with HBV-occult carrier

No.	date	ID-NAT	HBsAg	HBcAB (HI)
index	2004.1.19		—	× 4
B-1	2003.12.29	—		<32
.	.	—		<32
B-3	2003.10.22	+	—	× 4
B-4	2003.9.22	—		<32
.	.	—		<32
B-7	2003.6.9	+	—	× 4
.	.	—		<32
B-13	2002.4.22	—		<32
.	.	—		<32
B-27	1999.8.16	+		<32
.	.	—		<32
B-34	1997.5.17	—		× 4
.	.	—		<32
B-42	1996.9.9	—		<32



Infection was verified.

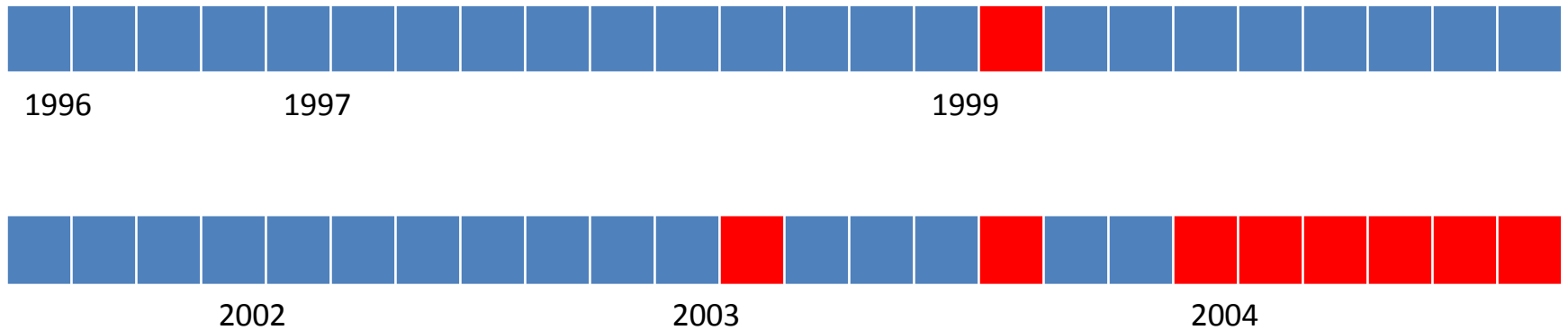


HBV infection was established.

当該献血者の献血履歴(遡及調査)

40~50歳代男性

赤:ID-NAT陽性 青:ID-NAT陰性



ID-NAT positive
9 / 48 donations

ドナー年齢とID-NAT陽性率

(ID-NAT対象者あたり)

