

報 告

献血者のウイルス・マーカーから見た長崎県における HBV 母児感染防御対策の効果

千代田 晨¹⁾ 小田 秀隆¹⁾ 小谷 珠華¹⁾
草場 英介²⁾ 草野 敏樹²⁾

¹⁾長崎県赤十字血液センター

²⁾長崎県佐世保赤十字血液センター

(平成 17 年 5 月 2 日受付)

(平成 17 年 8 月 31 日受理)

THE EFFECT OF A NATIONWIDE PREVENTION PROGRAM FOR
MOTHER-TO-INFANT INFECTION BY HBV EVALUATED BY VIRAL
MARKERS IN BLOOD DONORS IN NAGASAKI PREFECTURE

Shin Chiyoda¹⁾, Hidetaka Oda¹⁾, Tamaka Kotani¹⁾, Eisuke Kusaba²⁾ and Toshiki Kusano²⁾

¹⁾Nagasaki Red Cross Blood Center

²⁾Sasebo Red Cross Blood Center

Nagasaki Prefecture is a highly endemic area for hepatitis B virus (HBV). In recent years, we have identified a decrease in the incidence of positivity for hepatitis B surface antigen (HBsAg). In 1985, the Government of Japan started a nationwide prevention program for mother-to-infant infection by HBV. As blood donor is acceptable from age 16, a portion of the people who owed this program became to age with approval of blood donation. We screened 291,587 serum samples from voluntary blood donors (170,366 males and 121,221 females) between 16 and 69 years of age who first visited Nagasaki and Sasebo Red Cross Blood Center from June 1990 to December 2004.

The positive rate for HBsAg among blood donors by year of birth decreased from 1.67 to 0% over the years 1929 to 1988 (test of trend : $p < 0.001$).

No donor born from 1986 to 1988 was positive, although a decrease in the positive rate was recognized before 1985. This may be because in 1985, the Government of Japan started a prevention program for mother-to-infant infection by HBV. Shiraki has reported that this program was very effective. The present study involving the analysis of data among blood donors provides further evidence for the high efficacy of this program.

Key words : HBsAg, Blood donor, Mother-to-infant infection

はじめに

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) は乳幼児期の感染では持続感染になりやすく、成人の感染では一過性感染となりやすい。わが国における HBs (hepatitis B surface) 抗原の陽性率は約

1~3% とされているが^{1)~4)}、HBV の浸淫度には地域差があり⁵⁾⁶⁾、長崎県は浸淫度の高い地域の 1 つであった⁶⁾。近年、われわれは血液センターの仕事の中で、献血者の HBs 抗原陽性者の割合が減少していることに気づいていた。一方、国は 1985

Table 1 Positive Rate (%) of HBsAg among Blood Donors in Nagasaki Prefecture

year	actual number of blood donors *			number of positive donors			positive rate of HBsAg		
	male	female	total	male	female	total	male	female	total
1990	12,102	8,952	21,054	178	110	288	1.47%	1.23%	1.37%
1991	14,947	12,280	27,227	211	120	331	1.41%	0.98%	1.22%
1992	22,593	14,748	37,341	187	92	279	0.83%	0.62%	0.75%
1993	9,851	7,891	17,742	105	54	159	1.07%	0.68%	0.90%
1994	7,546	6,274	13,820	82	35	117	1.09%	0.56%	0.85%
1995	9,160	7,614	16,774	75	37	112	0.82%	0.49%	0.67%
1996	14,740	11,293	26,033	129	65	194	0.88%	0.58%	0.75%
1997	18,349	12,718	31,067	92	59	151	0.50%	0.46%	0.49%
1998	12,166	9,196	21,362	75	42	117	0.62%	0.46%	0.55%
1999	10,287	7,407	17,694	78	38	116	0.76%	0.51%	0.66%
2000	9,056	5,988	15,044	67	21	88	0.74%	0.35%	0.58%
2001	7,836	4,526	12,362	47	18	65	0.60%	0.40%	0.53%
2002	8,122	4,507	12,629	38	18	56	0.47%	0.40%	0.44%
2003	9,061	4,883	13,944	41	11	52	0.45%	0.23%	0.37%
2004	4,550	2,944	7,494	40	11	51	0.88%	0.37%	0.68%
Total	170,366	121,221	291,587	1,445	731	2,176	0.85%	0.60%	0.75%

* donors at first visit to Nagasaki or Sasebo Blood Center

年6月から「B型肝炎母子感染防止対策事業」を開始し、1986年1月以降HBe抗原陽性キャリアの母からの出生児を対象に高力価抗HBヒト免疫グロブリンとHBワクチンの併用による感染予防措置が行なわれるようになった^{7)~9)}。この対策事業実施後に生まれた人々が献血できる16歳に達したため、HBs抗原陽性者の減少傾向およびこの事業の効果を確認することは重要なことと考え解析した。

対象および方法

対象

1990年6月から2004年12月までに長崎、佐世保の両血液センターを訪れた献血者(16~64歳、1999年4月からは69歳まで)の検体(1,172,629本；男性745,979本、女性426,650本)を検査し、その内の初回来所時の検体(291,587本：男性170,366本、女性121,221本)を対象として、暦年および誕生年ごとのHBs抗原陽性率の解析を試みた。

方法

HBs抗原検査はRPHA(reverse passive hemagglutination)法(HBs抗原検出試薬：日本赤十字社、東京)、HBs抗体はPHA(passive hemag-

glutination)法(HBs抗体検出試薬：日本赤十字社、東京)、HBc抗体はHI(hemagglutination inhibition)法(HBc抗体検出用試薬：日本赤十字社、東京)を用いた。

HBs抗原陽性率の傾向は各群ごとにトレンドの検定を用い、陽性率の比較には χ^2 検定を用いた。

結 果

Table 1に暦年におけるHBs抗原の陽性率を示した。陽性率は年々低下傾向が認められた(トレンド検定：有意水準0.1%)。Table 2に示すように誕生年におけるHBs抗原の陽性率は男性が女性より有意に高く(χ^2 検定： $p<0.001$)、年々低下傾向が認められた(トレンド検定：有意水準0.1%)。

1986年~1988年に生まれた人からはHBs抗原陽性者は一人も認められなかった。

Table 3にはHBV母子感染防止対策の概要および母親のHBe抗原の陽性率を示した(データの1部が入手できず補正されたものを含む)。また1983年から1985年のHBe抗原陽性率は入手できず1986年から1988年の平均値を用いた。

初回献血者におけるHBs抗原陽性者において

Table 2 Positive Rate (%) of HBsAg among Blood Donors by Year of Birth in Nagasaki Prefecture

year of birth	actual number of blood donors			number of positive donors			positive rate of HBsAg		
	male	female	total	male	female	total	male	female	total
1929	139	121	260	0	2	2	0.00%	1.65%	0.77%
1930	182	142	324	1	1	2	0.55%	0.70%	0.62%
1931	254	164	418	6	1	7	2.36%	0.61%	1.67%
1932	338	255	593	2	1	3	0.59%	0.39%	0.51%
1933	428	301	729	5	2	7	1.17%	0.66%	0.96%
1934	489	364	853	3	4	7	0.61%	1.10%	0.82%
1935	626	443	1,069	6	0	6	0.96%	0.00%	0.56%
1936	684	564	1,248	5	4	9	0.73%	0.71%	0.72%
1937	830	623	1,453	8	9	17	0.96%	1.44%	1.17%
1938	849	663	1,512	10	3	13	1.18%	0.45%	0.86%
1939	971	695	1,666	5	6	11	0.51%	0.86%	0.66%
1940	1,202	821	2,023	10	9	19	0.83%	1.10%	0.94%
1941	1,287	957	2,244	18	15	33	1.40%	1.57%	1.47%
1942	1,381	961	2,342	14	7	21	1.01%	0.73%	0.90%
1943	1,477	1,035	2,512	15	4	19	1.02%	0.39%	0.76%
1944	1,644	1,085	2,729	20	8	28	1.22%	0.74%	1.03%
1945	1,346	820	2,166	15	7	22	1.11%	0.85%	1.02%
1946	1,725	1,044	2,769	27	9	36	1.57%	0.86%	1.30%
1947	2,867	1,562	4,429	43	13	56	1.50%	0.83%	1.26%
1948	2,923	1,698	4,621	33	21	54	1.13%	1.24%	1.17%
1949	3,364	1,808	5,172	39	13	52	1.16%	0.72%	1.01%
1950	3,117	1,617	4,734	49	14	63	1.57%	0.87%	1.33%
1951	3,206	1,659	4,865	36	10	46	1.12%	0.60%	0.95%
1952	3,179	1,643	4,822	42	18	60	1.32%	1.10%	1.24%
1953	3,270	1,622	4,892	33	12	45	1.01%	0.74%	0.92%
1954	3,379	1,634	5,013	44	17	61	1.30%	1.04%	1.22%
1955	3,355	1,554	4,909	37	9	46	1.10%	0.58%	0.94%
1956	3,278	1,600	4,878	47	14	61	1.43%	0.88%	1.25%
1957	3,193	1,669	4,862	41	17	58	1.28%	1.02%	1.19%
1958	3,519	1,746	5,265	31	8	39	0.88%	0.46%	0.74%
1959	3,479	1,827	5,306	40	14	54	1.15%	0.77%	1.02%
1960	3,623	1,892	5,515	46	12	58	1.27%	0.63%	1.05%
1961	3,643	1,855	5,498	35	14	49	0.96%	0.75%	0.89%
1962	3,638	1,930	5,568	37	17	54	1.02%	0.88%	0.97%
1963	3,609	2,098	5,707	36	14	50	1.00%	0.67%	0.88%
1964	3,652	2,227	5,879	27	15	42	0.74%	0.67%	0.71%
1965	3,812	2,496	6,308	27	13	40	0.71%	0.52%	0.63%
1966	2,982	2,040	5,022	32	14	46	1.07%	0.69%	0.92%
1967	4,218	3,019	7,237	37	10	47	0.88%	0.33%	0.65%
1968	4,044	3,030	7,074	38	16	54	0.94%	0.53%	0.76%
1969	4,416	3,496	7,912	38	23	61	0.86%	0.66%	0.77%
1970	4,370	3,741	8,111	34	23	57	0.78%	0.61%	0.70%
1971	4,679	4,225	8,904	29	35	64	0.62%	0.83%	0.72%
1972	6,101	5,214	11,315	50	33	83	0.82%	0.63%	0.73%
1973	6,868	6,101	12,969	71	29	100	1.03%	0.48%	0.77%
1974	7,194	6,065	13,259	44	53	97	0.61%	0.87%	0.73%
1975	6,427	5,381	11,808	35	29	64	0.54%	0.54%	0.54%
1976	5,305	4,967	10,272	28	21	49	0.53%	0.42%	0.48%
1977	5,101	4,553	9,654	28	14	42	0.55%	0.31%	0.44%
1978	4,909	4,580	9,489	22	18	40	0.45%	0.39%	0.42%
1979	4,496	4,080	8,576	24	15	39	0.53%	0.37%	0.45%
1980	3,904	3,688	7,592	7	11	18	0.18%	0.30%	0.24%
1981	3,476	3,233	6,709	12	14	26	0.35%	0.43%	0.39%
1982	3,182	2,665	5,847	11	9	20	0.35%	0.34%	0.34%
1983	2,745	2,019	4,764	7	3	10	0.26%	0.15%	0.21%
1984	2,343	1,641	3,984	4	3	7	0.17%	0.18%	0.18%
1985	1,904	1,166	3,070	1	1	2	0.05%	0.09%	0.07%
1986	1,194	696	1,890	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
1987	447	316	763	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
1988	103	110	213	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%
Total	170,366	121,221	291,587	1,445	731	2,176	0.85%	0.60%	0.75%

Table 3 Program for the Prevention of mother-to-infant infection by HBV in Nagasaki

Year	1983	1984	1985	1986	1987	1988
(A) Numbers of birth	21,657	21,345	20,366	19,946	18,962	18,233
(B) Pregnant women examined for HBsAg				19,301	18,187	17,176
(C) HBsAg — positive				374	311	383
(D) Pregnant women examined for HBeAg				351	321	328
(E) HBeAg — positive				86	78	82
(F) Infants treated by prevention program				116	71	75
(G) Rate of infants treated (%) : (F)/(A) × 100				0.58	0.37	0.41
(H) Positive rate of HBeAg (%) : $[E/ B \times (D/C)] \times 100$	0.483#	0.483#	0.483#	0.475	0.416	0.557
(I) Blood donors	4,764	3,984	3,070	1,890	763	213
(J) Prospective HBsAg — positive donors: (I) × (H) / 100 × 0.9 *	21	17	13	9	3	1
(K) Actual HBs Ag — positive donors	10	7	2	0	0	0

(J) is number of infants who would have become HBs Ag carriers, if infants were not treated by prevention program.

* : 0.9 mean that 90% of infants who were born from HBe Ag — positive mothers, become HBs Ag carriers

: the mean of the positive rate of HBeAg from 1986 to 1988

確認できた（1998年以降の献血者、それ以前はデータが残っていない）HBc抗体の力価分布は $\leq 2^3$, 2^4 , 2^5 , 2^6 以上がそれぞれ16（2.9%）、2（0.4%）、6（1.1%）、521（95.6%）人でありほとんどが 2^5 （陽性）以上であった。またHBs抗原陽性者において確認できたHBs抗体の力価分布は $\leq 2^0$, 2^1 , 2^2 , 2^3 , 2^4 がそれぞれ407（74.7%）、125（22.9%）、11（2.0%）、2（0.4%）、0（0%）名で、HBs抗原陽性者のPHA価は全員 2^3 以下（陰性）であった。

考 察

血液センターでは献血者や受血者（患者）の健康や安全を守るために多くの検査を行っていて、HBs抗原検査もその一つである。一般にHBs抗原キャリアではHBs抗原に対する抗体産生が障害されていてHBs抗体産生は認められないことが多く、一方HBc抗体は高いと言われている^{10)~12)}。長崎県下の初回献血者におけるHBs抗原陽性者でのHBs抗体の力価は低く、HBc抗体の力価は高く、殆どがキャリアと考えられる。HBs抗原の陽性率は年々減少している。この減少は陽性者の中に一部含まれていたと思われる水平感染者が環境衛生の改善、ディスポーザブル医療機器の使用、HBV感染経路の解明とそれに対する対応などによって感染が阻止されたものと思われる。

献血者におけるHBs抗原の陽性率の減少は1985年以前に生まれた人からも認められていた。

1986年から1988年に生まれた献血者からは陽性者は一人も認められなかった。これは1985年6月から実施された「B型肝炎母子感染防止対策事業」によるものと思われる。Table 3に母児感染防止対策事業が開始されたところの妊婦さんのHBs抗原およびHBe抗原の陽性率などを示した。母児感染防止対策事業が開始された頃の長崎県下の出生数は年間約2万件前後で、90%以上の妊婦さんがこの事業に参加され、HBe抗原陽性者は約80名前後で、母親のHBe抗原陽性率は0.416%から0.557%であった。この子供さんが予防対策を受けない場合のキャリア化率を90%とすると、1,000人に4~5人がキャリアとなり、1986~1988年に生まれた2,866人の献血者では約13名のキャリアが発生することが予想される。しかし、実際には一人の陽性者も認められなかった。これにより予防対策によって有意(χ^2 検定: $P < 0.001$)に減少したことが確認できた。しかし、住民と献血者では母集団の違いから陽性率は一致するとは限らず、1983~1985年のHBe抗原陽性率を1986~1988年の陽性率とほぼ同じと仮定すると、1983~1985年生まれの献血者の陽性者は51名と予測されるが、実際には19名だった。これは母集団の違いによる差と考え、この割合で献血者集団の陽性者を補正すると、防止対策を採らなかった場合の1986~1988年の陽性者は13名でなく5名となることが予想される。しかし、陽性者は一人も認め

られなかったので、13名を基準とした場合だけでなく5名を基準とした場合にも陽性者は有意 (χ^2 検定: $P < 0.05$) に減少し、この「B型肝炎母子感染防止対策事業」が有効であった事を示していると思われる。

白木らはこの事業が導入された7年および9年間の追跡調査で、この事業が非常に有効であったことを報告している¹³⁾¹⁴⁾。この事業が導入された後に生まれた人々が献血できる年齢になったので、導入後19年目に献血者におけるHBs抗原の陽性率を検討した今回の結果でも、この事業が非常に有効であったことが認められた。またHBs抗原陽性率は、今までの報告と同様¹³⁾、男性が女性より高かった。その原因として男性の細胞表面の抗原とHBs抗原の類似性や男児での免疫的脆弱性が高いことなどが報告されている。

住民の陽性率と献血者の陽性率は同じではないけれども、献血者の陽性率の傾向は住民の傾向を反映しているものと思われるので、これらの結果はHBVが関与する種々の疾患の解析に有用と思われる。

文 献

- Okochi K, Murakami S : Observations on Australia Antigen in Japan. *Vox Sang*, 15 : 374—385, 1968.
- 中尾昌弘, 門奈丈之 : 我が国におけるB型肝炎の疫学動向. *日本臨床 (増刊)*, 53 : 331—336, 1995.
- Okochi K, Mayumi M, Haguino N, et al : Evaluation of frequency of Australia antigen in blood donors of Tokyo by means of immune adherence hemagglutination technique. *Vox Sang*, 19 : 332—337, 1970.
- 田中純子, 守屋 尚, 佐々木富美子, 他 : B型肝炎の疫学. *肝胆膵*, 27 : 495—500, 1993.
- Kashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H, et al : An epidemiologic study of hepatitis B virus in Okinawa and Kyushu, Japan. *Am J Epidemiol*, 118 : 787—794, 1983.
- Munehisa T, Nakata K, Fukahori A, et al : Significance of HB Virus Infection in an Area of Japan with High Incidence of Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma : An Analysis of Consecutive studies among Inhabitants of Tomie-Town, Goto Island. *Am. J. Gastroenterol*, 79 : 633—636, 1984.
- B型肝炎母子感染防止対策事業—実施手引き. 厚生省児童家庭局母子衛生課監修, 平山宗宏編, 母子愛育会, 東京, 1986.
- 白木和夫 : B型肝炎垂直感染の諸問題. *日本新生児学会誌*, 24 : 7—13, 1988.
- 野口弘道 : B型肝炎母子感染予防措置の長期予防効果. *小児科*, 31 : 1775—1783, 1990.
- Hoofnagle JM : Type B Hepatitis : Virology, Serology and Clinical course. *Semin Liver Dis*, 1 : 7—14, 1981.
- Dusheiko GM, Hoofnagle JH, Cooksley WG, et al : Synthesis of antibodies to hepatitis B virus by cultured lymphocytes from chronic hepatitis B surface antigen carriers. *J Clin Invest*, 71 : 1104—1113, 1983.
- 山内克巳 : HBキャリアーにおける免疫寛容. *臨床免疫*, 19 : 472—479, 1987.
- Shiraki K : Vertical Transmission of Hepatitis B Virus and its Prevention in Japan. In : Nishioka K, Suzuki H, Mishihiro S, Oda T eds, *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Springer-Verlag Tokyo Inc., Tokyo, 1994.
- Shiraki K, Nagata I, Iizuka S, et al : Mother-to-infant infection by hepatitis B virus and its prevention in Japan. *Intern Hepatol Comm*, 5 : 74—78, 1996.