

血対I D	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	
60184	2006/12/01	60745	リンパ性脈絡 髄膜炎	N Engl J Med 2006; 354: 2235-2249	2003年12月及び2005年4月に固形臓器の移植を受けた2つの患者群の感染症について調べた。レシピエント全員(8名)の検体からリンパ性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)が検出されたが、ドナー(2名)からは検出されなかった。2005年群のドナーはLCMVに感染したハムスターをペットとして飼っていたが、2003年群の感染源は不明であった。レシピエント8例中7例は移植後9日から76日で死亡した。	
60184	2006/12/01	60745	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	AABB Weekly Report 2006年 7月21日	アイルランド輸血サービスは、CJDの病因となるプリオンを供血血液から除去するために開発された新しい装置を1年間使用した後、試用の中止を決定した。血液サービスは昨年、そのフィルター装置を購入したが、十分な効果が得られず、CJDプリオンは捕捉されずに通過し、供血中に混入する可能性があるためである。	
60184	2006/12/01	60745	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	ABC Newsletter 2006 Sep 1; 16	外科用器具には殺菌後も依然としてクロイツフェルトヤコブ病(CJD)が残存する可能性が明らかとなった。エジンバラ大学研究チームは、タンパク質による平均汚染量が器具1mm <sup>2</sup> あたり0.2 $\mu$ gであり、ヒトへの感染に必要な量をかなり上回る数値であることを認めた。最大量は、扁桃腺(プリオンが分布することが知られている組織のひとつ)の切除に用いた器具で認められた。同チームは、保健省に対し、同チームが開発したガスプラズマ滅菌の広範な導入を推奨している。	13
60184	2006/12/01	60745	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Blood 2006; 107: 3907-3911	PrPcは全身の多数の組織に存在し、血小板に大量に存在する。静止血小板では $\alpha$ 顆粒膜上に存在することが知られているが、その生理学的機能は不明である。血小板中のPrPcの局在を調べたところ、血小板が活性化すると、血小板表面上にPrPcが一時的に発現し、続いて、微小胞およびエキソソーム上への放出が起こることが明らかとなった。血小板由来エキソソーム上にPrPcが存在するということは、血中でのPrPc輸送および細胞間伝播におけるメカニズムを示唆する。	
60184	2006/12/01	60745	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	BMJ 2006; 332: 1186-1188	1996年から1999年に、手術時に20-29歳であった患者から得られた虫垂および扁桃12674検体のうち、病原体プリオンに陽性染色であった3例(虫垂)について、プリオン蛋白の遺伝子型分析を行った。3検体中2例で分析が可能であり、両者ともプリオン蛋白遺伝子(PRNP)コドン129のValがホモ接合体であった。今まで、vCJD患者は、Met/Valのヘテロである医原性の1例を除いて全て、PRNPのコドン129がMetのホモ接合体であり、Valホモ接合体がvCJDに対し感受性があることが初めて示された。	
60198	2007/1/11	60790	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	FDA/CBER 2006年10月15 日 FDA/TSEAC Meeting 2006年 12月15日	FDAは、米国で認可されたヒト血漿由来第VIII凝固因子製剤(pdFVIII)の使用に係る潜在的vCJDリスク評価草案を作成した。FDAの評価モデルの結果は、血友病Aおよびフォンウィルブランド病患者に使用されるpdFVIII製剤の、vCJD感染リスクは非常に低い、ゼロではないかもしれないことを示唆した。またTSEAC(TSE Advisory Committee)は、pdFVIII製品中のTSE除去の適切な閾値について議論した。TSE除去レベルにより、vCJD感染リスクは大きく変動することが示された。	14
60185	2006/12/14	60747	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Future Virol 2006; 1: 659- 674	血液製剤の製造工程におけるプリオンの除去に関する総説である。プリオン除去のための個々の製造工程は、実際の製造条件を実験室での条件にスケールダウンさせ、確立されているスクレイピー株をモデル系として用いて通常は評価されている。しかしながら、血液中のプリオンタンパクの存在形態が不明なので、評価実験のためのスパイク材料としてのプリオンの調製方法は注意深く考慮しなければならない。現在のところ、エタノール分画、PEG分画、カラムクロマトグラフィー、ウイルス除去膜およびデブスフィルターでの濾過が有効とされている。	

血対I D	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	
60198	2007/1/11	60790	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE) FDA/CBER August 2006	古典的CJDの潜伏期間は38.5年であり、vCJDの潜伏期間も非常に長いことが示唆されている。また、未確認ではあるが恐らくかなりの数の血液ドナーが、欧州におけるBSE激増中にフランスで感染した可能性がある。これらのことから、FDAは1980年以降フランスで血液又は血液成分の輸血を受けた者からの供血を無期限に停止するという予防策の導入をガイダンス案として発表した。	
60198	2007/1/11	60790	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Lancet 2006; 367: 2068-2074	1996年7月から2004年6月までに11人のクールー病患者を確認したが、全員がSouth Foreに住んでいた。患者は全員、1950年代後半に食人習慣が中止される前に生れていた。推定された潜伏期間は、最小で34年から41年の範囲であったが、男性における潜伏期間は39年から56年の範囲と考えられ、更に最長で7年長かった可能性もある。プリオン遺伝子の分析によって、殆どのクールー病の患者は、潜伏期間の延長とプリオン病への耐性に関係する遺伝子型であるコドン129がヘテロ接合体であることが明らかとなった。	
60198	2007/1/11	60790	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	PLoS Pathogens 2006; 2: 956-963	最近、大規模なスクリーニングによって、従来とは異なるPrPresがウシにおいて発見された。これらもまた別のプリオン株を代表するかを調べるため、H型と呼ばれる高分子量のウシの単離体を、ウシまたはヒツジのPrPを発現するトランスジェニックマウスに接種した。全てのマウスは神経学的症状を呈し、この株に感染し、感染性プリオンの新規の株であることが示された。この病原体は、BSE病原体およびヒツジスクレイピー病原体とは明らかに異なる特有の神経病理学的特徴を示した。	15
60184	2006/12/01	60745	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Science 2006; 313: 92-94	TSEの前兆期に、スクレイピーに感染させたハムスターの血液中のPrPScをPMCA (protein misfolding cyclic amplification)法を用いて生化学的に検出した。潜伏期間の初期には、おそらく血液中に検出されたPrPScは末梢でのプリオンの複製に由来していると思われる。感染しているが発症していない動物の血液中のプリオンを生化学的に検出することができるということは、TSEの非侵襲的早期診断を期待させる。	
60186	2006/12/20	60760	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Science 2006; 314: 133-136	慢性消耗病 (CWD) 非感染シカをCWD陽性のシカの唾液、血液または尿・糞に曝露させた。その結果、CWDを伝播しうる感染性プリオンが唾液および血液中に認められた。CWDはシカ科の動物に容易に伝播すると言える。プリオン感染では体液との接触に関する注意が払われるべきである。	16
60184	2006/12/01	60745	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	The Guardian 2006年5月2日	英国は、1990年代に輸出された英国製の血液製剤からのvCJD感染の危険性について、輸出先の14カ国に連絡を行った。輸血を介したvCJD感染は英国では3例報告されており、未発症の感染者からの供血により引き起こされる災害の「第二の波」が懸念される。最も危険性の高いブラジルとトルコや、ブルネイ、アラブ首長国連邦、インド、ヨルダン、オマーン、シンガポールに予防措置をとるよう勧告した。	
60186	2006/12/20	60760	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Vox Sang 2006; 91(Suppl 3): 70	PRDT (Pathogen Removal and Diagnostics Technologies) は、全血、RBCまたは血漿存在下で脳由来プリオンタンパク質およびTSE感染物と強く結合する高親和性リガンドを得るため、何百万もの化合物をスクリーニングした。その結果、PRDTのリード樹脂は赤血球存在下でも高濃度のTSE感染物を吸着し、低濃度の内因性TSE感染物を除去した。この樹脂を使用したMaccoPharma P-Capt(TM) フィルターを用いることにより、輸血によるvCJD伝播リスクを軽減できる。	17
60204	2007/01/26	60818	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	厚生労働省 平成18年8月24日	平成18年8月23日に開催された薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会において、ヒト胎盤エキス(プラセンタ)注射剤使用者に対する献血制限措置を日本赤十字社が実施することが了承された。	

血対I D	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要
60184	2006/12/01	60745	肝炎	J Infect Dis 2006; 193: 1089-1097	非特異的PCRを行った後、染色体由来配列を除去することにより、非A-E肝炎患者の血清から、外来DNA断片が得られた。これらの内の一つをNV-Fと名づけたが、部分的オープンリーディングフレームを含み、非A-E肝炎患者69例中17例(24.6%)に検出された。NV-F陽性患者65例中49例(75.4%)の血清中に抗NV-F抗体が検出された。また免疫蛍光分析により、抗原は患者の肝細胞に存在することが明らかとなった。NV-Fはヒト肝炎に関連する新規の1本鎖DNA断片である。
60199	2007/01/12	60802	結核	WHO 2006年9 月5日	WHOは病原性が強く、致死性の結核の世界的な拡大防止の強化および措置を求めた。6クラスの第2選択薬の3クラス以上に耐性のある多剤耐性結核(XDR-TB)は世界の様々な地域で確認されており、特に旧ソビエト連邦やアジアで多い。また南アフリカではXDR-TBでHIV陽性である患者群で極めて高い死亡率が確認されている。
60184	2006/12/01	60745	鳥インフルエンザ	Emerg Infect Dis 2006; 12: 1041-1043	タイで2005年11月28日にトリインフルエンザを発病し、12月7日に死亡した5歳の少年の血液検体を調べた。RT-PCRにより、血漿はH5N1インフルエンザウイルス陽性であった。ウイルスを分離し、遺伝子配列を決定したところ、A/Thailand/NK165/05 accession no. DQ372591-8であった。ヘムアグルチニンとノイラミニダーゼ遺伝子について系統遺伝学的分析を行ったところ、2004年初めにタイで発生した野鳥のインフルエンザウイルスの特徴と同じであった。

C

C

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日 2006. 9. 26	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	解凍人赤血球濃厚液		研究報告の公表状況	ABC Newsletter. 2006 Sep 22; 16.	公表国	
販売名(企業名)	解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社)				EU	
研究報告の概要	<p>○欧州協議会が伝達性海綿状脳症に関する報告書を発行                  欧州協議会は2005年の反芻動物(有蹄動物)における伝達性海綿状脳症(TSE)のモニタリングと検査に関する報告書を発表した。TSE検査を行った1千万頭以上のウシ亜科動物のうち、陽性となったのは561頭のみと報告されている。2005年の調査結果は陽性例が引き続き減少していることを示している。TSE年次報告は、1990年代の食品安全危機を受けて、牛海綿状脳症モニタリングプログラムの一環として行われている。2001年以降5,100万頭のウシがこのプログラムによって検査されている。報告書はECのウェブサイト上で公開されている。</p>					<p>使用上の注意記載状況・                  その他参考事項等</p> <p>解凍赤血球濃厚液「日赤」                  照射解凍赤血球濃厚液「日赤」</p> <p>血液を介するウイルス、                  細菌、原虫等の感染                  vCJD等の伝播のリスク</p>
	<p>報告企業の意見</p> <p>欧州協議会が伝達性海綿状脳症に関する報告書を発表し、1千万頭のうち561頭がTSE陽性であったとの報告である。</p>	<p>今後の対応</p> <p>日本赤十字社は、vCJDの血液を介する感染防止の目的から、献血時に過去の海外渡航歴(旅行及び居住)を確認し、欧州36ヶ国に一定期間滞在したドナーを無期限に献血延期としている。また、英国滞在歴を有するvCJD患者が国内で発生したことから、平成17年6月1日より1980年～1996年に1日以上英国滞在歴のある方からの献血を制限している。今後も、CJD等プリオン病に関する内外の新たな知見及び情報の収集に努める。</p>				

25



## INFECTIOUS DISEASE UPDATES

A high school science teacher in Salina, Kansas this week was suspended for allowing students to reuse the same instrument to draw blood from their fingers as part of a class project. Carol Pitts, spokeswoman for the Salina school district, said students in two science classes at Salina High School South were allowed to use the same lancet, or small pin, to prick their fingers for an experiment on Monday. She said about 50 students might have been involved. Ms. Pitts said there was additional concern that some of the students might have come in contact with blood when they washed the science experiment slides. She said it was unclear what experiment the classes were doing, but they may have been checking blood glucose levels. The school district is working with the Saline County Health Department to ensure that the students are tested for diseases such as HIV and hepatitis, both of which can be spread by using a shared instrument to draw blood. "Our recommendation is that the kids get tested now as a baseline for HIV and Hepatitis B and C and have it repeated two or three times," said health department director, Yvonne Gibbons, MD. But she said there likely was little cause for concern. "This is minimal risk," Dr. Gibbons said. "I don't think there is any reason to panic, but we're cautioning the school to take the best possible course they can, and that would be to have the kids tested." (Source: Associated Press, 9/19/06)

### vCJD

The European Commission this week released its 2005 report on the monitoring and testing of ruminants (hoofed animals) for the presence of Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) in the EU. Out of over 10 million bovine animals tested for TSE in 2005, only 561 were positive, EC reports. The 2005 results show a continuous decline in the number of positive tests. The annual TSE report is produced as part of the monitoring program on Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE), following the food safety crisis of the 1990s. Since 2001, 51 million cattle have been tested through the program. The report is available on the EC Web site at: [ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/-annual\\_report\\_tse2005\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/-annual_report_tse2005_en.pdf) ♦

### PEOPLE:

Maria Elena Geyer, vice president of Donor Services at Puget Sound Blood Center, this week was honored as a Women In Science at the *Northwest Asian Weekly's* Women of Color Empowered Luncheon. Ms. Geyer is one of several women being honored for their work in the field of science. *Northwest Asian Weekly* is an English language newspaper published by Assunta Ng, publisher of the *Seattle Chinese Post*. Ms. Ng started the Women of Color Empowered luncheons in 1996 as a networking group and as a way to recognize the accomplishments of women from diverse ethnic backgrounds. Ms. Geyer was also named recipient of the AABB's Chapman Franzmeier Memorial Award. The award was made in recognition of her exceptional leadership in the area of donor recruitment.

Jennifer Taggart is the new chief financial officer for Florida's Blood Centers. Ms. Taggart, whose background is in finance and management, will oversee finances, procurement and employee relations. She previously was vice president and general manager for Orlando Harley Davidson – where she managed revenue growth that went from less than \$20 million in 2000 to \$48 million in 2005, and year-to-year net income growth of more than 50 percent every year since 2001, including some years of triple-digit growth. She also oversaw the opening of five new retail stores and laid the groundwork for two future sites.

(continued on page 17)

医薬品 研究報告 調査報告書

<p>識別番号・報告回数</p>			<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2006. 9. 16</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>解凍人赤血球濃厚液</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>Schmidt M, Nubling CM, Scheiblauser H, Chudy M, Walch LA, Seifried E, Roth WK, Hourfar MK. Vox Sang. 2006 Oct;91(3):237-43.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社)</p>				<p>ドイツ</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○供血者のHBc抗体スクリーニング:HBc抗体検査9種の比較 【背景および目的】ドイツ赤十字社におけるB型肝炎ウイルス(HBV)に対するミニプール核酸増幅検査(NAT)導入以降、輸血関連HBV感染の残存リスクは1:500,000と推定されているが、これはヒト免疫不全ウイルス(HIV)あるいはC型肝炎ウイルス(HCV)の10倍である。このリスクの高さは、B型肝炎コア抗原に対する抗体(HBc抗体)の慢性陽性、B型肝炎表面抗原(HBsAg)の陰性、ならびにウイルス量が少なくポリメラーゼ連鎖反応(PCR)で陰性を示す供血者が主な原因である。【対象および方法】血液センターの供血者10,000名を対象に、現行のPRISM®HBcおよび新規PRISM®HBcore検査を用いたHBc抗体のスクリーニングを実施し、これらの検査の診断感度および特異性を調べた。PRISM®HBcまたはPRISM®HBcoreで陽性だった検体については、別のHBc抗体検査7種、B型肝炎表面抗原抗体(HBs抗体)検査2種、B型肝炎エンベロープ抗原抗体(HBe抗体)検査1種、およびHBV NAT検査3種を用いて、さらに分析を行った。【結果】合計10,000名の供血者のうち、PRISM®HBc およびPRISM®HBcoreの一方のみに陽性反応を示したのは、それぞれ9および14検体であったが、2つのHBc抗体検査ともに陽性だった検体は165であった。HBc抗体検査が陽性であったこの188検体について、計9種類の抗HBc検査による分析をさらに実施したところ、162(86.2%)検体で一致した結果が得られた。HBc抗体のみ陽性だった検体のHBc抗体のカット・オフ値は、HBs抗体またはHBe抗体も陽性だった検体と比較して、有意に低かった(p &lt; 0.01)。【結論】PRISM®HBc抗体検査はいずれも、ドイツのプレスクリーニング未実施供血者の約1.8%がHBc抗体陽性であることを示した。両PRISMテストの感度は同等であったが、特異性はPRISM®HBcoreの方が有意に高かった。HBc抗体のカット・オフ値が高い検体では、その他のHBVパラメータが陽性であり、9種類のHBc抗体検査結果が一致することが示された。HBc抗体のみ陽性およびHBc抗体/HBs抗体陽性の輸血によるそれぞれの感染リスクを推定するためには遡及調査が必要である。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>解凍赤血球濃厚液「日赤」 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」</p> <p>血液を介するウイルス、 細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク</p>
	<p>報告企業の意見</p> <p>現行のPRISM®HBcおよび新規PRISM®HBcore検査を用いたHBc抗体のスクリーニングを実施し、診断感度および特異性を調べたところ、感度は同等であったが、特異性はPRISM®HBcoreの方が有意に高かった。HBc抗体のカット・オフ値が高い検体では、その他のHBVパラメータが陽性であり、9種類のHBc抗体検査結果が一致することが示されたとの報告である。</p>	<p>今後の対応</p> <p>日本赤十字社では、HBs抗原検査及びHBc抗体検査を実施することに加えて、HBVについて20プールでスクリーニングNATを行い、陽性血液を排除している。HBV感染に関する新たな知見等について今後も情報の収集に努める。また、これまでの凝集法と比べて、より感度の高い化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)の導入を予定している。</p>				

27

2

## Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests

M. Schmidt,<sup>1\*</sup> C. M. Nübling,<sup>2\*</sup> H. Scheiblaue,<sup>2</sup> M. Chudy,<sup>2</sup> L. A. Walch,<sup>1</sup> E. Seifried,<sup>1</sup> W. K. Roth<sup>1</sup> & M. K. Hourfar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Transfusion Medicine and Immunohematology, German Red Cross, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt, Germany

<sup>2</sup>Paul Ehrlich Institute, Langen, Germany

### Vox Sanguinis

**Background and Objectives** Since voluntary introduction of hepatitis B virus (HBV) minipool nucleic acid amplification technology (NAT) at the German Red Cross, the expected residual risk of a transfusion-associated HBV infection has been estimated to be 1 : 500 000 – about 10 times higher than for human immunodeficiency virus (HIV) or hepatitis C virus (HCV) infection. Donors demonstrating chronic positivity for antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc), negativity for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and polymerase chain reaction (PCR)-negative with a low virus load are a major cause of this increased risk.

**Materials and Methods** Ten-thousand blood donors from our blood-donation centre were screened for anti-HBc using the current PRISM<sup>®</sup> HBc and the new PRISM<sup>®</sup> HBcore assay to evaluate the diagnostic sensitivity and specificity of these tests. PRISM<sup>®</sup> HBc- or PRISM<sup>®</sup> HBcore-reactive samples were further analysed using seven additional tests for anti-HBc, two tests for antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs), one test for antibody to hepatitis B envelope antigen (anti-HBe) and three HBV NAT assays.

**Results** From a total of 10 000 donors, nine and 14 samples were reactive only in the PRISM<sup>®</sup> HBc and the PRISM<sup>®</sup> HBcore, respectively, whereas 165 samples were reactive in both anti-HBc assays. Further analysis of these 188 anti-HBc-reactive specimens in a total of nine different anti-HBc assays revealed concordant results for 162 (86.2%) specimens. Sample cut-off values for anti-HBc were significantly ( $P < 0.01$ ) lower for anti-HBc-only reactive samples compared with specimens that were also reactive for anti-HBs or anti-HBe.

**Conclusions** Both PRISM anti-HBc assays revealed that  $\approx$  1.8% of non-prescreened blood donors from Germany were reactive for anti-HBc. Although sensitivity was comparable between both assays, specificity was increased significantly with the PRISM<sup>®</sup> HBcore. High anti-HBc sample cut-off values were indicative for reactivity in other HBV parameters and for concordant results in the nine different anti-HBc assays. Look-back investigations are necessary to estimate the infection risk both of anti-HBc-only positive and of anti-HBc/anti-HBs-positive blood transfusions.

**Key words:** anti-HBc assays, anti-HBs, blood screening, HBV DNA.

Received: 26 January 2006,  
revised 2 June 2006,  
accepted 4 June 2006,  
published online 7 July 2006

Correspondence: Michael Schmidt, MD, Institute of Transfusion Medicine and Immunohematology, Johann Wolfgang Goethe University, German Red Cross, Sandhofstr. 1, 60528 Frankfurt am Main, Germany  
E-mail: mschmidt@bluspende.de

\*M. Schmidt and C. M. Nübling contributed equally to this manuscript.

### Introduction

Hepatitis B virus (HBV) infection is a serious global health problem affecting two billion people worldwide, and 350 million people suffer from chronic HBV infection [1]. In Germany,  $\approx$  5–8% of the population has a history of HBV infection, and



0.4–0.7% are chronic HBV carriers [2]. To provide a safe blood supply, minipool nucleic acid amplification technology (MP-NAT) for hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) and HBV was implemented on a voluntary basis in 1997 at most German Red Cross Blood Donor Services, and subsequently NAT became mandatory in Germany for HCV RNA (in 1999) and for HIV-1 RNA (in 2004) [3–5]. With the introduction of NAT testing, the risk of transfusion-transmitted viral infections was significantly reduced [5]. For Germany the risk of receiving an infectious blood donation is calculated at 1 in 5 540 000 for HIV-1 and 1 in 4 400 000 for HCV. In contrast, the transfusion-associated risk of HBV is estimated at 1 in 620 000 by using MP-NAT and 1 in 820 000 by using individual-donation (ID) NAT [6].

This relatively high risk for HBV in part can be attributed to chronic HBV-infected blood donors with low-level viraemia. The likelihood of chronicity after an acute hepatitis B infection varies with age. Infection at birth is associated with a clinically silent acute infection with a 90% probability of chronic infection, while infection during adulthood is typically associated with clinically apparent acute hepatitis and a low risk of chronicity ( $\approx 1\%$ ) [7].

Hepatitis B surface antigen (HBsAg) [8] assays have been available for blood donor screening since 1971. However, despite the introduction of HBsAg- and MP-NAT testing, cases of HBV transmission via HBsAg-negative blood donations have been reported [9]. This indicates that both screening tests (HBsAg and MP-HBV-NAT) might have limitations for the diagnosis of chronic HBV infections, as the viral load may be below the detection limit of NAT, and that HBsAg may become undetectable only a few months after infection.

Seroconversion to antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc) occurs within the first 1–2 weeks [9] after the appearance of HBsAg and precedes detectable levels of antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) by weeks to months. High anti-HBs levels of  $> 100$  IU/l in a donor are currently assumed to be putatively protective against transmission of HBV to a recipient of blood transfusion. However, HBV infections may occur without detectable anti-HBs or with disappearance of anti-HBs, sometimes associated with late-phase reactivation of HBV. Additional screening for anti-HBc could therefore both close the diagnostic gap between the disappearance of HBsAg and the appearance of anti-HBs and detect late-phase HBV infection with potential low-level viraemia.

Isolated anti-HBc does not necessarily indicate active virus replication, as most cases of isolated anti-HBc denote resolved hepatitis B infections of the past [10]. HBV-infected blood donors with a low-level viraemia and without anti-HBs, however, are assumed to be infectious to recipients, and probably contribute to the relatively high residual infection risk compared with HCV or HIV [5, 11].

Anti-HBc screening of blood donors is performed in some countries (e.g. the USA, France and Japan) and will become

mandatory in Germany from July 2006. Currently available anti-HBc assays, however, are reported to be unsatisfactorily non-specific, with unconfirmed reactive results in  $\approx 32\%$  of initially anti-HBc reactivities [12–14]. The unnecessary deferral of a high number of non-specific anti-HBc reactive, but otherwise healthy, blood donors could lead to an undersupply of essential blood products.

The objectives of this study were to document the prevalence of anti-HBc reactivities in HBsAg-negative donations made to our blood transfusion service and to compare two commercially available anti-HBc assays (PRISM<sup>®</sup> HBc and PRISM<sup>®</sup> HBcore) for their diagnostic and analytical specificity and sensitivity. In addition, all 188 samples, which were either PRISM<sup>®</sup> HBc or PRISM<sup>®</sup> HBcore reactive, were analysed by comparative testing in a total of nine different anti-HBc tests and by analysis of the HBV parameters anti-HBs, antibody to hepatitis B envelope antigen (anti-HBe) and HBV DNA.

## Materials and methods

### Blood donors

Whole-blood samples were collected from 10 000 unpaid blood donors at the German Red Cross Institute Frankfurt between January and February 2004. Of these, 10.5% were first-time donors (50.4% female, mean age  $36.1 \pm 12.4$  years; 49.6% male, mean age  $37.9 \pm 12.8$  years) and 89.5% were repeat donors (38.8% female, mean age  $44.6 \pm 12.5$  years; 61.2% male, mean age  $46.7 \pm 12.3$  years). The donor population had not been previously screened for anti-HBc. The study was approved by the ethics committee of the Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt am Main.

### Sample preparation and test algorithm

Samples were centrifuged at 3000 *g* for 10 min, and EDTA-plasma was separated within 24 h. Samples involved were tested by the current PRISM<sup>®</sup> HBc and the new PRISM<sup>®</sup> HBcore (Fig. 1). Reactive samples were analysed using a total of nine commercially available anti-HBc assays (including the two used for screening), as well as with two anti-HBs assays, an anti-HBe assay and three different NAT assays. Samples with a positive test result in one anti-HBc assay were initially defined as anti-HBc reactive until the results of further testing were available: Samples where the initial anti-HBc result was confirmed by an additional HBV parameter (such as anti-HBs without vaccination, anti-HBe or HBV DNA) were defined as anti-HBc positive. Samples that were anti-HBc-only reactive, or vaccinated donors who were anti-HBc and anti-HBs reactive, were termed anti-HBc indeterminate. The donors were queried about their vaccination status if anti-HBs was the only additional marker.