

平成10年度
厚生科学研究(医薬安全総合研究事業)

輸血後感染症に関する研究

研究報告書

主任研究者 菊地 秀(国立仙台病院)

平成 10 年度

厚生科学研究（医薬安全総合研究事業）

輸血後感染症に関する研究

総括研究報告書

主任研究者 菊地 秀（国立仙台病院）

平成10年度
厚生科学研究（医薬安全総合研究事業）
輸血後感染症に関する研究

総括研究報告書

主任研究者：菊地 秀（国立仙台病院外科医長）

分担研究者：稲葉 頌一（九州大学医学部輸血部講師）、上司 裕史（国立療養所東京病院内科医師）、清澤 研道（信州大学医学部第2内科教授）、小西 奎子（国立金沢病院臨床検査科長）、高木 正剛（長崎大学医学部心臓血管外科助教授）、瀧本 眞（兵庫県総合リハビリテーションセンター中央病院麻酔科部長）、田所 憲治（日本赤十字社中央血液センター研究所副所長）、田中 英夫（大阪府立成人病センター調査部係長）、田村 潤（国立国際医療センター外科医長）、成松元治（国立長崎中央病院心臓血管外科医長）、藤井 壽一（東京女子医科大学輸血部助教授）、松浦 善治（国立感染症研究所ウイルス第Ⅱ部室長）、前田平生（埼玉医科大学総合医療センター輸血部教授）、溝口秀昭（東京女子医科大学血液内科教授）

研究要旨：当研究班の調査（班員9施設検索数872例）によれば平成10年（1998年）の輸血後肝炎の発生数は7例（0.8%）であった。7例中4例がTTV関連の肝炎、TTVとHGVの両者が検出された肝炎が1例、その他の2例は既知の肝炎ウイルスが検出されない症例であった。

平成10年に全国の医療機関から日赤に寄せられた肝炎ウイルス感染症例は昨年より多く121例（HBV56例、HCV65例）であったが調査の結果、輸血と因果関係があるとされたのはHBVの6例のみであった。この他に日赤では昨年11月より開始した供血者のミニプール血漿のウイルス核酸増幅検査（ミニプールNAT）の試行と従来からの遡及調査の結果、23例の感染例（HBV16例、HCV7例）が確認されたが、これらの殆どがwindow periodの献血血液によるものであると推定された。自発報告例と遡及調査に基づいた輸血による感染例29例中、実際に肝炎を発症したのは9例（B型肝炎8例、C型肝炎1例）であった。この結果から輸血による感染の頻度はHBVで52,000人の輸血患者に1例、HCVでは164,000人に1例と推定された。

TTVとその肝炎の病態についてはまだ不明な点が多いが、キャリア率が高く、特に輸血既往患者では50%以上もあること、輸血後の肝炎患者でも73%検出されることなどから輸血が媒介していることは確かなようである。またTTVキャリアでの検討では、ALT上昇に伴いTTV-DNA量の増加が認められ、ウイルスの再燃と肝機能異常が関連していること等も判明しつつある。TTVによる肝障害はmildではあるが慢性化の可能性もあり得る。一方、TTVには多種類のgenotypeがあり、その病因性がgenotypeに依存することも考えられるので今後更なる検討が必要である。そのためには簡便なTTV検出法の開発が是非とも必要であるが、班員施設の一つである国立感染症研究所ではELISA法によるTTV抗体検出系の開発に道を開きつつありその実現が待たれる。

この他にも輸血と非ホジキンリンパ腫との関係や、輸血療法の有用性と長期予後との関係などについても研究報告があったが、まだ緒についたばかりであり今後の展開が期待される。その他の輸血後感染症としてHTLV-1やParvovirus-B19についての報告もあった。

A. 研究目的

当研究班は輸血後の感染症、その中でも主に肝炎の減少及至は撲滅をはかることを目的として長い間活動して来た。平成10年度もその趣旨に沿い輸血後に発症した肝炎の疫学的調査と病態の解明を中心に過去数十年に継続する研究を行った。

本年度はこの他にwindow periodにおける献血血液を回避するための一方法であるウイルス核酸増幅検査 (NAT) の試用や、更には新肝炎ウイルスと云われる1997年に発見されたTTVの簡便な検査法の開発についても研究を行った。これらは何れも輸血後感染症の削減に直結するものである。更にはTTVのキャリア率やTTVによる肝炎の病態についても研究した。また、わが国の非ホジキンリンパ腫の病理学的なサブタイプは、欧米とは大いに異なっていることから、輸血と非ホジキンリンパ腫との関係を明らかにするためにヒトヘルペスウイルス8型 (HHV-8) の抗体価なども調べた。一方、輸血後感染症を減らす確実な方法は輸血症例を減らすことであるとの観点から、輸血の実態と予後から見た輸血療法の有効性について調査した。

B. 研究方法

研究班の統一的テーマである輸血後肝炎の集計に当り、肝炎の診断は1996年3月に策定された「輸血後肝炎の診断基準」(厚生省肝炎連絡協議会)に拠った。また輸血症例は輸血後少くとも3ヵ月間の追跡調査を行い、その中で肝機能異常を呈した症例では輸血前及び輸血後3ヵ月以上の血清を保存し、病態の解明に役立てることにした。これ以外の班員の個々の研究テーマの研究方法については省略する。

C. 研究結果と考察

1. 輸血後肝炎発症数

1) 班員施設における発症数

肝炎の疫学調査に携わっている班員施設10のうち、大阪成人病センターを除く9施設における1998年の輸血後患者の追跡例は872例で、この中から7例(0.8%)の肝炎発症を認めたが昨年(1.15%)より低い発症率であった(表1)。7例中4例がTTV関連の肝炎であり、TTVとHG

Vの両者が検出された肝炎が1例、その他の2例は既知の肝炎ウイルスが検出されない症例であった。

C型肝炎の発生率をスクリーニング法別にみると、HCV抗体スクリーニング未実行期(1988年～1989年)には4.06%、C100-3抗体スクリーニング期(1990～1991年)には1.46%、第2世代HCV抗体スクリーニング期(1992～1998年)には0.11%とC型肝炎も確実に減少し続けて来た(表2)。独自の調査期間で輸血後肝炎発生の頻度を調査して来た大阪府立成人病センターの結果でもC型肝炎の発生率はHCV抗体スクリーニング導入前9.4%、C100抗体スクリーニング時4.2%、第2世代HCV抗体スクリーニング導入後0.18%と減少した。HCV抗体スクリーニングの導入が輸血によるC型肝炎の予防に大きく貢献していた。

なお、1972年、日赤でのB型肝炎ウイルスのスクリーニングが開始されて以来、追跡を続けて来た2施設(東京病院、仙台病院)においてB型肝炎の発生が見られたのは1983年が最後である。

2) 日赤に寄せられた自発報告例と遡及調査に基づく肝炎発症数

日赤中央血液センターでは、全国の医療機関から寄せられた輸血による感染症の報告例の解析を1993年より始めた。更に1997年11月25日からは血漿分画製剤を製造する前に500人分のプール血漿に対するウイルス(HBV、HCV、HIV)核酸増幅検査(ミニプールNAT)を開始した。自発報告例については1998年に、全国から121例(HBV 56例、HCV 65例)の感染又は肝炎発症例が報告された。しかし調査の結果、これらの報告例のうち輸血と因果関係ありと判定されたのは、HBVの6例のみでHCVについては否定された。この他に医薬情報に係わる遡及調査とミニプールNAT検査に基づく遡及調査の結果、HBV 16例、HCV 7例、計23例の感染例が確認された。自発報告と遡及調査による29例の感染例の大部分がwindow periodの献血血液によるものと推定された。また29例中24週以上追跡し、肝炎発症が確認できたのは、B型肝炎8例、C型肝炎1例の計9例であった。これらの症

例の検討から割り出した全国における輸血による肝炎ウイルス感染の推定頻度はHBVで52,000人の輸血患者に1例、HCVは164,000人に1例の割合であった。一方、国立仙台病院の報告では東北地方におけるNAT試行の結果、献血者245,000人から1人のHBVのウイルス血症が検出され、この献血血液を投与された患者はB型肝炎に罹患していた。東北地方のwindow periodにおけるウイルス血症は全国平均より低かった。

上記の推定頻度は輸血後に原疾患で死亡する症例が多かったり、まだ遡及調査が全国に及んでいない点などを考慮すると、実際はこの推定値より高い感染頻度であると考えられる。しかし今後、ミニプールNATの導入（平成11年7月より導入予定）によりその発生頻度が低下すると思われる。

2. TTV陽性率の検討と肝疾患への関与

TTVによる肝炎の病態についてはまだ不明な点が多く、今年度も多くの施設からTTV関連の報告が出されたが主なものを以下に挙げる。

長崎大学の報告では64例の輸血症例のうち輸血前からTTVが陽性のいわゆるキャリアは24例(37.5%)であった。残りの40例のうち輸血後1~3ヵ月でTTVが陽性となった症例は20名(50%)と高率であったがこのうちの6例(30%)は3ヵ月以内に陰性化した。これらのTTV陽性となった症例からも、肝炎の発生は認められなかった。国立長崎中央病院の検討では一般患者38例中、輸血の既往のある20例では11例(55%)、既往の無い18例では7例(38%)と輸血既往例でのTTV陽性率が高かった。同様の検討は国立金沢病院でも行われており、肝炎未発症の輸血例45例中23例(51.1%)が輸血前陽性でキャリアと考えられ、陰性の22例についても輸血後に13例(59.1%)にTTVの感染が認められた。

このようにTTVはキャリア率（特に輸血既往例において）が高いことが分かったが、感染しても必ずしも肝炎を惹起する訳でもない。感染と肝炎発症について国立金沢病院の小西班員は、TTVキャリアで疑診例の経過をとった症例において、ALT異常に伴

いTTV-DNA量の増加が認められたことから、キャリアにおけるウイルスの再燃と肝機能異常との関連を示唆している。また、TTVには多種類のgenotypeの存在が明らかになっており、病因性もgenotypeに依存することも考えられ、更なる検討を待ってTTVの予防対策を講ずるべきであると結論づけている。

信州大学での肝疾患におけるTTVの検討では、TTVは輸血後肝炎22例中16例(73%)に、散発性肝炎49例中17例(35%)に検出され輸血後肝炎に有意に高率に検出された。この事実はTTVが輸血で感染することの傍証である。またTTV陽性慢性肝炎と陰性慢性肝炎との間に臨床的な相違は認められず、肝細胞癌に有意に陽性率が高いということもなく、TTVが肝細胞癌発生に寄与しているとは考えにくかった。TTVと肝障害の関係については更なる検討が必要であると考えられる。

兵庫県立総合リハビリテーションセンターの瀧本班員は、過去に経験した非B非C型肝炎の一部の症例よりTTVが検出されたと報告している。しかし、信州大学の清澤班員の輸血後非B非C型肝炎における検討では特異的にはTTVの出現率が高率ではなかったため非B非C型肝炎の原因と考えるのは早計であるとしている。各施設でもこれまで非B非C型肝炎と考えられていた症例をTTV中心に検討し直すことも必要となるかも知れない。

3. TTVの簡便な抗体検出系の開発

上述した如く、TTVの病原性についてはなお臨床的な検討が必要とされるが、その為には是非とも簡便なTTV抗体検出系が必要である。国立感染症研究所では、TTVの構造蛋白質をコードすると推定されるORF1領域をバキュロウイルス/昆虫細胞系で発現させ、TTV-DNA陽性者の血清を用いたウエスタンブロッティング法によりORF1蛋白質を同定することに成功した。また、ORF1のC末端例130アミノ酸をGSTとの融合蛋白質の形で大腸菌で効率よく発現させることが可能となり、ELISA法によるTTV抗体検出系の開発に道を開いたことは特記に値

し、その実現が待たれるところである。

4. 再来献血者における履歴紹介の効果

輸血による感染症を防止する手段の一つに再来献血者における履歴紹介がある。瀧本班員の報告では、同県の血液センターでの過去3年間での再来献血者を対象とした試算によると、HBSAg、HBcAb、HCV、HTLV-1の検査結果を陽性献血者に通知し、仮に献血停止を適用すれば、陽性率は5.1%から0.8%に減少することが分かった。そこで、安全性、経済性を考慮して感染ウイルス陽性者の献血停止制度の設置を提言している。

実際に大阪成人病センターでは、1992年2月からHCV陽性者への陽性通知と以後の献血自粛を要請している。これによる献血者におけるHCV陽性通知該当者の年次推移(1992年～1997年)をみたところ1933年～1962年生まれの献血者キャリア率は大きく減少していることが判明した。

しかしrepeat donorの追跡調査では陽性通知を受けた後も献血行動を続ける者もあり、これらの人々に対する対策が必要であると報告している。

5. 原料血漿ミニプールでのウイルス核酸増幅検査(ミニプールNAT)によるウイルス血漿の検討

前述したように日赤中央血液センターでは1997年11月より献血血液でのミニプールNATを試行しているが、献血後情報に係わる遡及調査により23例(HBV16例、HCV7例)の感染例が判明した。HBVによる16例の感染例中11例(68.7%)、HCV感染例7例中3例(42.9%)、計23例中18例(78.3%)からNATにより肝炎ウイルスが検出されたという。

供血者のスクリーニングにNATを導入することにより輸血後の感染症の予防に威力を発揮するものと思われるが、検査時間の問題から血小板製剤についてはNAT未検査で提供される可能性が高いこと、及びミニプールサイズの限界からNATを導入してもwindow periodの短縮には限界があり、引き続き輸血による感染症の監視を続ける必

要があると考ええる。

6. 輸血と非ホジキンリンパ腫の関係について

輸血を受けた個体が被る不利益として輸血後感染症等の他に、悪性腫瘍の発生率が高いことが知られている。東京女子医科大学の溝口班員は輸血と非ホジキンリンパ腫との関係を明らかにするために全国規模のアンケート調査を実施中である。この他にも非ホジキンリンパ腫患者とHHV-8(ヒトヘルペスウイルス8型)との関係についても調査しており、予備的な検討では6例中2例からHHV-8のウイルスゲノムを検出したと報告しておりデータの蓄積が期待される場所である。

7. 輸血療法の有用性と長期予後

埼玉医科大学総合医療センターの前田班員は九州大学病院と福島県立医科大学を加えた3施設で、輸血を受けた患者を調査対象として輸血療法の有用性と長期予後との関係について調査した。その結果、赤血球、血小板、血液製剤の半数以上は予後1年未満の患者に使用されていた。特に救命救急科で使用される血漿製剤の80%は予後1ヵ月未満の患者に使用されていることから、疾患により血液製剤使用の成果が大きく異なるので、各疾患毎に血液製剤の使用基準の策定が必要ではないかと提言している。

また、輸血療法が患者の生存率に与える影響については今回、明白な効果は認められなかったが、このような研究を継続することにより、輸血の有効性や成果が評価され、ひいては輸血療法の標準化、適正化に資するものと考えられると報告している。

8. その他の輸血後ウイルス感染について

九州大学でのHTLV-1の調査では1998年の約300名の受血者からは本年度も抗体陽転者が認められず、これまでの追跡患者数4,672名(赤血球濃厚液28,323本、血小板濃厚液17,237本輸血)、陽転者は1名であった。しかし、輸血された血液の提供者は再検でHTLV-1陰性であった。

HTLV-1に関しては現行のスクリーニン

グ法はほぼ満足すべきものであると考えられた。

G型肝炎ウイルスについては長崎大学から輸血歴のある症例では陽性率が6.1%と一般の献血者の陽性率0.7%に比し高率であり、この要因について更なる検討が必要であると報告されている。

また九州大学での肝移植例10例でのG型肝炎ウイルスの検討によれば、この中の4例(40%)からHGVの陽転が認められ、輸血量が必ずしも明らかではないもののHGVの陽転に免疫抑制剤が関与している可能性が示唆された。

D. まとめ

輸血後感染症のうち、肝炎の発生は供血者スクリーニングにおけるNATの導入により今後ますます減少するものと考えられる。しかし、TTVによる肝炎の病態にはまだ解明されていない部分が多く、その上原因不明の肝炎の発生が極く稀にはあるがまだ存在すること、NATの導入によってもHBVやHCV、HIVのwindow感染があり得ること、これ以外にも最近、Parvovirus B19やBorna disease、Creutzfeldt-Jakob病などにおいて血液製剤による感染例の報告があることなどから、今後も輸血症例の追跡調査と血清の保存は継続する必要があると考える。

表1 輸血後肝炎の発症数（平成10年）

施設名	輸血単位あたりの検索症例数				計
	～5	6～10	11～20	21～	
国立仙台病院外科 (消化器・一般外科)	21	12	10 (1)	2	45 (1)
国立国際医療センター (消化器・一般外科)	51	13	7	5	76
東京女子医科大輸血部 (循環器科)	19	31 (2)	33 (1)	40 (3)	123 (6)
国立療養所東京病院 (呼吸器消化器外科)	17	18	12	6	53
国立金沢病院臨床検査科 (全科)	105	25	7	6	143
兵庫県リハビリテーションセンター (整形外科)	36	2	1	0	39
九州大学医学部輸血部 (全科)	163	45	40	33	281
国立長崎中央病院 (心臓血管外科)	13	3	2	2	20
長崎大学医学部 (心臓血管外科)	17	30	33	12	92
計	442	179 (2)	145 (2)	106 (3)	872 (7)

() は肝炎症例数

表 2 HCV抗体スクリーニング検査法の変遷に伴う
輸血後C型肝炎と非B非C型肝炎発症率の推移

第Ⅰ期 (1988-1989): HCV抗体スクリーニング 未実行

第Ⅱ期 (1990-1991): C100抗体ELISA法スクリーニング

第Ⅲ期 (1992-1998): 第二世代PHA-2スクリーニング

輸血 単位数		第Ⅰ期 (1988-1989)	第Ⅱ期 (1990-1991)	第Ⅲ期 (1992-1998)
～5	追跡症例数	335	370	3948
	C型肝炎	9 2.69%	3 0.81%	5 0.13%
	非B非C型肝炎	4 1.19%	1 0.27%	14 0.35%
6～10	追跡症例数	233	183	1535
	C型肝炎	8 3.43%	3 1.64%	3 0.20%
	非B非C型肝炎	3 1.29%	1 0.55%	11 0.71%
11～20	追跡症例数	180	115	1020
	C型肝炎	6 3.33%	2 1.74%	0 -
	非B非C型肝炎	180 1.67%	1 0.87%	14 0.14%
21～	追跡症例数	115	85	652
	C型肝炎	12 10.43%	3 3.53%	0 -
	非B非C型肝炎	4 3.48%	0 -	14 2.10%
合 計	追跡症例数	863	753	7155
	C型肝炎	35 4.06%	11 1.46%	8 0.11%
	非B非C型肝炎	14 1.62%	3 0.40%	51 0.71%

(厚生省医薬安全総合研究事業・輸血後感染症に関する研究班)

平成 10 年度

厚生科学研究 (医薬安全総合研究事業)

輸血後感染症に関する研究

分担研究報告書

研究内容

- 稲葉 頌一 九州大学附属病院での輸血後感染症発生状況と輸血後 HTLV-1 感染の調査
- 上司 裕史 国立療養所東京病院における輸血後ウイルス肝炎の発生状況
- 清澤 研道 輸血後非 B 非 C 型肝炎に関する研究 —輸血後肝炎における TT ウイルスの関与と臨床的意義—
- 小西 奎子 輸血後肝炎追跡調査結果と輸血後の肝機能異常への TTV の関与について
- 高木 正剛 輸血肝炎の発生における定点観測と心臓血管外科手術症例における GBV-C RNA と TTV-RNA の検出
について
- 瀧本 眞 輸血後肝炎の発症状況と再来献血者の履歴照会
- 田所 憲治 輸血によるウイルス感染の現状
- 田中 英夫 1) 輸血後肝炎発生頻度の推移 (大阪)
2) 出生年代別にみた献血者の HCV 陽性通知該当者割合の年次推移
—HCV 陽性通知および献血自粛要請による陽性献血者の減少効果—
- 田村 潤 当院外科における輸血後肝炎の発生調査
- 成松 元治 当院心臓血管外科領域に於ける輸血後肝炎の発生状況と輸血後患者における HBV, HCV の陽転率の検討
- 藤井 壽一 東京女子医科大学循環器外科手術症例における輸血後肝炎追跡調査
- 松浦 善治 TT ウイルス構造蛋白質の発現と抗体検出系の開発
- 菊地 秀 1) 当科における輸血後肝炎の発生状況と無輸血肝炎例 (非 B 非 C 型) での GBV-C と TTV の検討
2) 献血者における梅毒, HBV, HCV の陽転化の検討と原料血漿ミニプールでのウイルス血症の検討
- 前田 平生 1) 輸血療法の有用性と短期・長期予後に関する研究
2) 九州大学附属病院における輸血治療後患者の長期予後
3) 輸血治療と受血患者の生命転帰に関する研究
- 溝口 秀昭 輸血と非ホジキンリンパ腫

—医薬安全総合研究事業—

「輸血後感染症の研究」

(班長 菊地 秀 国立仙台病院外科医長)

平成十年度分担研究報告書

九州大学附属病院での輸血後感染症発生状況
と輸血後 HTLV-1 感染の調査

分担研究者 九州大学附属病院 稲葉頌一

研究協力者 同

野村明彦、中田弘、藤井フサ子、金城和美、中村淑美

福岡県赤十字血液センター

深田謙二、佐藤博行、前田義章

—医薬安全総合研究事業—
「輸血後感染症の研究」
(班長 菊地 秀 国立仙台病院外科医長)

平成十年度分担研究報告書

九州大学附属病院での輸血後感染症発生状況

分担研究者：稲葉頌一（九州大学附属病院輸血部）

研究協力者：野村明彦、中田弘、藤井フサ子、金城和美、中村淑美（九州大学附属病院輸血部）

深田謙二、佐藤博行、前田義章（福岡県赤十字血液センター）

研究要旨：1992年に第二世代HCV抗体スクリーニングが導入されて以来長年の問題であった輸血後肝炎はようやく決着を見ることができた。したがって、今日輸血後にウイルス感染を心配しなければならない状況は極めて少なくなってきた。しかしながら、HIVやHBVのウインドウ感染、新たに輸血感染が明らかになってきたParvovirus B19、Borna disease virus、Herpes virus 8などが関心を集めるようになってきている。さらにalbumin製剤によるCreutzfeldt-Jacob disease (CJD)の問題など輸血感染症の問題は未だ完全な解決には至っていない。輸血によるこれらの感染症の確実な追跡は今後とも重要であろう。しかしながら、ウイルス感染がこれほど激減している状況では従来通りの単一施設での定点観測は労多くして得るところの少ない大変な作業となってきている。今後の輸血後感染症の研究は極めて稀に発見されるであろう臨床症例を如何に効率よく把握するかという問題に帰結しそうである。したがって、輸血後患者の追跡は経過観察と血清保存を確実にやり、かつ血液センターで輸血された血液の一部を保存するというシステムの確立が重要である。今年度の我々の定点観測結果はHCV陽転者、HTLV-1陽転者はなかった。血液センターから報告を受けた、PCRのみ陽性のHBV陽性血受血者を追跡したところ、約6ヶ月後に急性肝炎を発症したが、劇症化はしなかった。HBVのウインドウ期感染に対してNAT検査を導入すべきかもしれない。

A. はじめに

九州大学医学部附属病院では1988年から輸血後感染症発生状況について定点観測調査を開始した。1988年から試験的に開始された第一世代HCV抗体スクリーニングは不十分なものであったが、それでも10%を超える輸血後肝炎の感染率が3%台に減少した。さらに1992年から導入された第二世代HCV抗体スクリーニングによって現在までの6年間に輸血後肝炎はほとんど見られなくなった。しかし、この間わが国でもついにウインドウ期でのHIV感染が発生した。このように輸血とウイルス感染の問題は今後も次々に明らかにされ果てしない問題である。

B. 研究目的

1. 輸血後感染症の追跡

- a) 輸血後肝炎の追跡 (C型およびB型)
- b) 輸血後HTLV-1感染の追跡
- c) 上記以外のウイルス感染の追跡

C. 研究対象

a) 輸血後肝炎追跡調査の対象

1) 第一次追跡対象者：1992年（平成4年）のHCV第二世代抗体スクリーニング導入以後に九州大学医学部附属病院（以下九大病院）において同種血輸血（全血・赤血球濃厚液・新鮮凍結血漿・濃厚血小板）を受けた11才以上の患者（受血者）で輸血前HBs抗原陽性者、抗HCV抗体陽性者を除外した患者群。追跡対象者には輸血前s-ALT（GPT）値が当院の正常上限値35IU/Lを超えるものも含まれたが除外しなかった。手術や化学療法の影響でs-ALTの上昇を認める患者が含まれたが除外しなかった。

2) 第二次追跡対象者：第一次追跡対象者のうち少なくとも月一回のs-ALTが測定されており、輸血前および輸血後60日以上経過した時点の2点で血清が入手できたもの。

b) HTLV-1感染追跡調査の対象

1990年以降、九州大学医学部附属病院において同種血（全血・赤血球濃厚液・新鮮凍結血漿・濃厚血小板）受血者の全てを追跡対象とした。HTLV-1感染の可能性が否定されている新鮮凍結血漿のみの受血者は除外した。輸血を受けた患者で輸血前抗HTLV-1抗体陽性者を除外した患者群を第一次追跡対象者とした。これらの患者のうち少なくとも輸血前および輸血後60日以上経過した時点の2点で血清が入手できたものを本研究の追跡対象者とした。

c) その他のウイルス感染追跡調査の対象

1994年以降、九州大学医学部附属病院において同

種血（赤血球濃厚液・新鮮凍結血漿・濃厚血小板）受血者のうち、少なくとも輸血前および輸血後60日以上経過した時点の2点で血清が入手できたものを本研究の追跡対象者とした。

D. 研究方法

1. 輸血後肝炎の追跡

1) 受血者の登録

九大病院の受血者は輸血部に交差適合試験の申し込みが出た時点で仮登録され、翌日使用された血液成分が確認された時点で患者登録がなされ年初からの通し番号を付与される。

2) 受血者輸血前血清および輸血された献血血液のサンプルチューブ保存

交差試験の残り血清と投与された血液成分のサンプル・チューブは、それぞれ通し番号が付与され、アジ化ナトリウム（0.2%）を防腐剤として添加された後、4℃で冷蔵保存される。

3) 受血者のs-ALT値の経時的追跡

九大病院の受血者は全員医療情報部のホストコンピュータに登録され、検査部の生化学検査とリンクされる。このシステムによって意図的に追跡を行わなくともほとんどの患者のs-ALT値の追跡は端末からの検査結果を打ち出すことで定期的に行うことができた。

4) 受血者血清の経時的保存

受血者の血清は、生化学検査に提出された血清の残りを一ヵ月ごとを目安に保存した。患者血清は0.2%アジ化ナトリウムを加えて4℃冷蔵保存した。

5) 抗HCV抗体の測定

抗HCV抗体の測定は、Abbot社PHAキットを用いた。抗体陽性の判定は指示された条件に従った。多くの患者では、定期的に主治医の指示で検査部に検査依頼がなされていた。この場合の検査法はOrtho社ELISA-IIであった。抗HCV抗体は、輸血後60日以後の患者血清について最低一度測定を行った。陽転血清についてはELISA-IIとRT-PCRによる確認を行った。

6) HGV-RNAの測定

肝臓移植を受けた患者の術後3ヶ月以降の血清についてHGC-RNAを外注検査で施行した。

7) 肝炎ウイルス陽性骨髄提供者からの骨髄移植の追跡

HBV、HCV各1名の骨髄提供者からの骨髄移植が行われたので移植後の患者の肝炎のALT値を追跡した。

肝炎の判定：

肝炎の判定は厚生省診断基準に準じてALT値の推移を見て行なったが肝炎疑診については一部独自の判断で行なった。C型肝炎の判定はPHA、ELISAによる抗HCV抗体陽転の有無によって行った。PHA、ELISA両法によって二度以上陽転を確認できかつPCRで最低一度陽性であったものをC型肝炎確定とした。PHA、ELISA両法によって陽転を確認できたが、PCRで陰性であったものをC型肝炎疑診とした。PHAでのみ一度だけ陽転したものについては追跡して確認できるまでは確定にも疑診にも含めず血清を追跡することとした。C型肝炎以外の肝障害については厚生省診断基準に準じて、s-ALTの上昇の程度によって診断した。

2. 輸血後HTLV-1感染の追跡

1) 受血者の実数調査

追跡対象者の中には数年に渡って輸血を受けた患者があり、年次ごとの集計では重複するので患者実数と総輸血本数を調査した。

2) 受血者の血清

受血者の血清は、肝炎追跡調査のために保存されたものを用いた。

3) 抗HTLV-1抗体の測定

抗HTLV-1抗体の測定は、富士レビオ社PA (partile aggrutinaion) 法を用いた。抗体陽性の判定は指示された条件に従った。抗HTLV-1抗体は、輸血後60日以後の患者血清について最低一度測定を行った。陽転血清についてはELISA法およびWestern blot法(富士レビオ社)による確認を行った。

3. その他のウイルス感染の追跡

1) Parvovirus B19受血者の調査

福岡県赤十字血液センターでParvovirus B19スクリーニングの結果、RHA法陰性・PCR陽性の血液で九大病院に出庫されたLot番号の連絡を受け、台帳での確認を行い、受血者を同定した。患者血清の分析は福岡県赤十字血液センターで行った。

E. 結果

a) 輸血後肝炎の追跡(表1)

1. C型肝炎

92年から98年までの受血者について血清追跡が行いやすい11才以上の患者を対象とし、2617名の追跡を行った。これらの患者の中でHCV抗体陽転者は5名(0.19%)であった。今年確定した抗体陽転者はほぼ確定として既に報告済みの71才男性で95年に食道癌手術時に5本の赤血球濃厚液の輸血を受けていた。輸血後178日目のALTが118と上昇し、214日目にHCV抗体陽転が見られた。HCV抗体は以後連続

して陽性となり、658日目および745日目のRNA-PCRが陽性であったが955日目には陰性化した。したがって、本年は新たな確定肝炎症例はなかった。過去に報告した患者は食道癌患者(症例920868、当時65才)、子宮頸癌患者(症例940450、当時45才)、女性髄膜腫患者(症例950669、当時45才)、女性Crohn氏病患者(症例950773、当時37才)および食道癌患者(症例950684、当時71才)の5名ということになった(表2)。

HCV carrierの提供者から骨髄移植を受けた患者1名を追跡した。HCV carrierの提供者からの移植では骨髄液を3回洗浄し、上清中にPCRでHCVが検出されなくなった液を調整して移植を行ったが、輸注後14日でPCRでHCVが陽転し、43日にはALT値も200を超え急性肝炎症状も出現し感染を確認した。

2. B型肝炎

HBVについては、

1) 96年に1例s-ALTが1000を越える症例(症例940021、再生不良性貧血、当時20才)を報告した。この患者は原疾患により死亡した。

2) HBV carrierの提供者から骨髄移植を受けた患者1名を追跡した。HBV carrierの提供者からの移植では、移植前から抗HBs抗体陽性であった患者は肝炎症状もHBs抗原の陽転も認められなかった。しかし、移植後3ヶ月で死亡したのでそれ以降の追跡はできなかった。

3) 輸血後2年経過してHBs陽性となった症例(2才、男児、頸部リンパ管腫)を経験した。輸血との関連は不明のままである。

4) 核酸検査のみ陽性となったHBVキャリアー血(MAP-CRC)1本が輸血された症例(80才、女性、心不全)を現在追跡中である。この患者はHCVキャリアーで一過性にALT値の上昇を認めたが、黄疸もなく臨床的な肝炎症状は認めなかった。ALT値は正常化し、e抗原も抗体化したが、HBs抗原は陽性のものである。今後の追跡を予定している(図1)。

3. G型肝炎(肝臓移植を受けた患者でのHGV)

1993年以降10名の患者が国内および国外で肝臓移植術を受けた。国外は全て脳死肝移植6名で国内の移植は全て家族からの生体移植(4名)であった。このうち輸血量が明らかなものは国内の4例のみであった。4名(40%)がHGVの陽転を認めた。免疫抑制剤の投与が関与している可能性を検討している。

4. 輸血後肝障害:(図2)

われわれが追跡の対象としている患者群は悪性腫

場で化学療法を受けたもの、術後感染症、DICなどウイルス肝炎以外の原因でs-ALT上昇を認めるものが含まれている。ALT上肝炎疑診の範疇にはいるものは211名(8.1%)であった。これらの患者で輸血された単位数は5本以下6.9%、6-10本7.6%、11-20本11.0%、20本以上12.6%でdose dependencyが見られた。これら、肝炎疑診の多くは開腹手術や血液疾患での化学療法との関連性が大きく、ALTの推移だけでは輸血後肝炎の診断しても良いと思われる症例も存在した。これらの症例はHCV抗体陽転がなかったために現時点では確診には含めていない。今後、TTVなどの解析が必要である。

b) 輸血後HTLV-1感染の追跡

HTLV-1については昨年度報告以降約300名が追加されたがPA法での抗体陽転者を認めていない。現時点での追跡患者総数は4,672名である。これらの患者には赤血球濃厚液28,323本、血小板濃厚液17,237本の合計45,560本が輸血されていた。陽転者は1名であったが、輸血された血液の提供者は再検でHTLV-1陰性であった。もし、この症例が、輸血に関連したものであれば、輸血によるHTLV-1感染頻度は0.02%、感染の危険性を持った輸血用血液は0.002%、the upper 95% confidence interval 0.008%という結果であった。

c) 上記以外のウイルス感染について

昨年の献血血液中にParvovirus B19陽性血が2本含まれていたことを福岡県赤十字血液センターから連絡を受けた。これらの血液は2名の患者に輸血されていたが、いずれも輸血前血清のParvovirus抗体が陽性であったためそれ以上の血清学的検索は行っていない。

F. 考察

1992年に第二世代HCV抗体スクリーニングが導入されて以来長年の問題であった輸血後肝炎はようやく決着を見ることができた。したがって、今日輸血後にウイルス感染を心配しなければならない状況は極めて少なくなってきた。しかしながら、HIVやHBVのウインドウ感染、新たに輸血感染が明らかになってきたParvovirus B19、Borna disease virus、Herpes virus 8などが関心を集めるようになってきている。さらにalbumin製剤によるCreutzfeldt-Jacob disease (CJD)の問題など輸血感染症の問題は未だ完全な解決には至っていない。輸血によるこれらの感染症の確実な追跡は今後とも重要であろう。しかしながら、

ウイルス感染がこれほど激減している状況では従来通りの単一施設での定点観測は労多くして得るところの少ない大変な作業となってきている。今後の輸血後感染症の研究は極めて稀に発見されるであろう臨床症例を如何に効率よく把握するかという問題に帰結しそうである。したがって、輸血後患者の追跡は経過観察と血清保存を確実にを行い、かつ血液センターで輸血された血液の一部を保存するというシステムの確立が重要である。

H. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 稲葉頌一、中田弘、金城和美、藤井フサ子、中村淑美：輸血後患者のHTLV-1感染について。第45回日本輸血学会総会(福岡、1997)日輸血会誌 43(2): 299, 1997.

表1

92年 肝炎追跡 11才以上 322名

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		216	43	36	27	322
総本数		598	321	534	958	2411
平均本数		2.77	7.47	14.83	35.48	7.49
確診者	人数	0	1	0	0	1
	本数	0	8	0	0	8
	平均本数	0.00	8.00	0.00	0.00	8.00
疑診者	人数	13	3	3	5	24
	本数	37	24	38	173	272
	平均本数	2.85	8.00	12.67	34.60	11.33
s-ALT 上昇者	人数	203	39	33	22	297
	本数	561	289	496	785	2131
	平均本数	2.76	7.41	15.03	35.68	7.18

96年 肝炎追跡 11才以上 460名

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		249	87	66	58	460
総本数		639	662	954	1869	4124
平均本数		2.57	7.61	14.45	32.22	8.97
確診者	人数	0	0	0	0	0
	本数	0	0	0	0	0
	平均本数	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
疑診者	人数	19	8	8	8	43
	本数	49	57	124	247	477
	平均本数	2.58	7.13	15.50	30.88	11.09
s-ALT 上昇者	人数	230	79	58	50	417
	本数	590	605	830	1622	3647
	平均本数	2.57	7.66	14.31	32.44	8.75

93年 肝炎追跡 11才以上 377名 (+1名)

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		258	54	29	36	377
総本数		613	404	433	1655	3105
平均本数		2.38	7.48	14.93	45.97	8.24
確診者	人数	0	0	0	0	0
	本数	0	0	0	0	0
	平均本数	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
疑診者	人数	28	11	6	4	49
	本数	64	83	92	280	519
	平均本数	2.29	7.55	15.33	70.00	10.59
s-ALT 上昇者	人数	230	43	23	32	328
	本数	549	321	341	1375	2586
	平均本数	2.39	7.47	14.83	42.97	7.88

97年 肝炎追跡 11才以上 418名 (+2名)

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		248	87	47	36	418
総本数		693	643	645	1169	3150
平均本数		2.79	7.39	13.72	32.47	7.54
確診者	人数	0	0	0	0	0
	本数	0	0	0	0	0
	平均本数	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
疑診者	人数	4	1	1	1	7
	本数	8	6	11	46	71
	平均本数	2.00	0.00	11.00	46.00	10.14
s-ALT 上昇者	人数	244	86	46	35	411
	本数	685	637	634	1123	3079
	平均本数	2.81	7.41	13.78	32.09	7.49

94年 肝炎追跡 11才以上 399名

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		299	44	30	26	399
総本数		737	329	455	836	2357
平均本数		2.46	7.48	15.17	32.15	5.91
確診者	人数	1	0	0	0	1
	本数	3	0	0	0	3
	平均本数	3.00	0.00	0.00	0.00	3.00
疑診者	人数	25	2	2	3	32
	本数	39	14	31	101	185
	平均本数	1.56	7.00	15.50	33.67	5.78
s-ALT 上昇者	人数	273	42	28	23	366
	本数	695	315	424	735	2169
	平均本数	2.55	7.50	15.14	31.96	5.93

98年 肝炎追跡 11才以上 281名 (69名)

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		163	45	40	33	281
総本数		405	332	572	857	2166
平均本数		2.48	7.38	14.30	25.97	7.71
確診者	人数	0	0	0	0	0
	本数	0	0	0	0	0
	平均本数	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
疑診者	人数	4	1	5	4	14
	本数	12	7	37	46	102
	平均本数	3.00	7.00	7.40	11.50	7.29
s-ALT 上昇者	人数	159	41	35	29	267
	本数	393	325	535	811	2064
	平均本数	2.47	7.39	15.29	27.97	7.73

95年 肝炎追跡 11才以上 360名 (+1名)

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		198	74	43	45	360
総本数		555	544	616	1383	3098
平均本数		2.80	7.35	14.33	30.73	8.61
確診者	人数	3	0	0	0	3
	本数	8	0	0	0	8
	平均本数	2.67	0.00	0.00	0.00	2.67
疑診者	人数	20	7	7	8	42
	本数	51	48	104	221	424
	平均本数	2.55	6.86	14.86	27.63	10.10
s-ALT 上昇者	人数	175	67	36	37	315
	本数	496	496	512	1162	2666
	平均本数	2.83	7.40	14.22	31.41	8.46

合計 肝炎追跡 11才以上 2617名

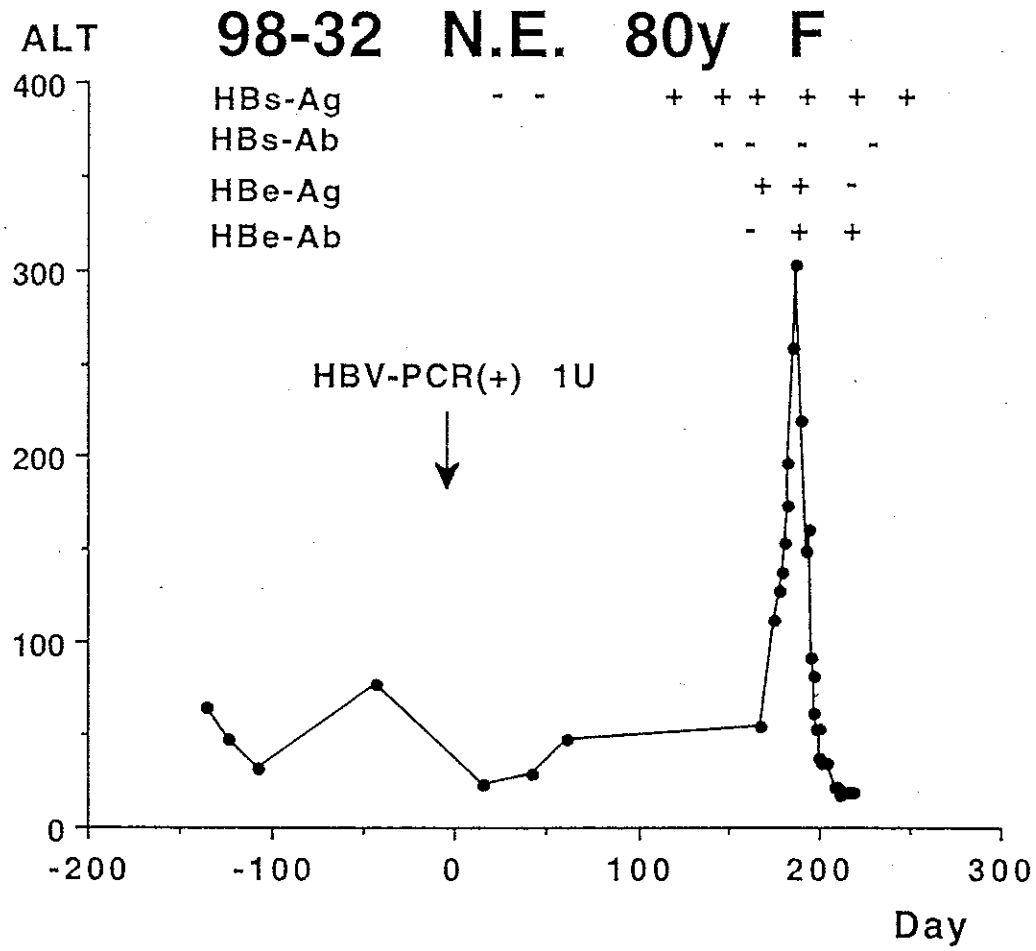
		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		1631	434	291	261	2617
総本数		4240	3235	4209	8727	20411
平均本数		2.60	7.45	14.46	33.44	7.80
確診者	人数	4	1	0	0	5
	本数	11	8	0	0	19
	平均本数	2.75	8.00	0.00	0.00	3.80
疑診者	人数	113	33	32	33	211
	本数	260	239	437	1114	2050
	平均本数	2.30	7.24	13.66	33.76	9.72
s-ALT 上昇者	人数	1514	400	259	228	2401
	本数	3969	2988	3772	7613	18342
	平均本数	2.62	7.47	14.56	33.39	7.64

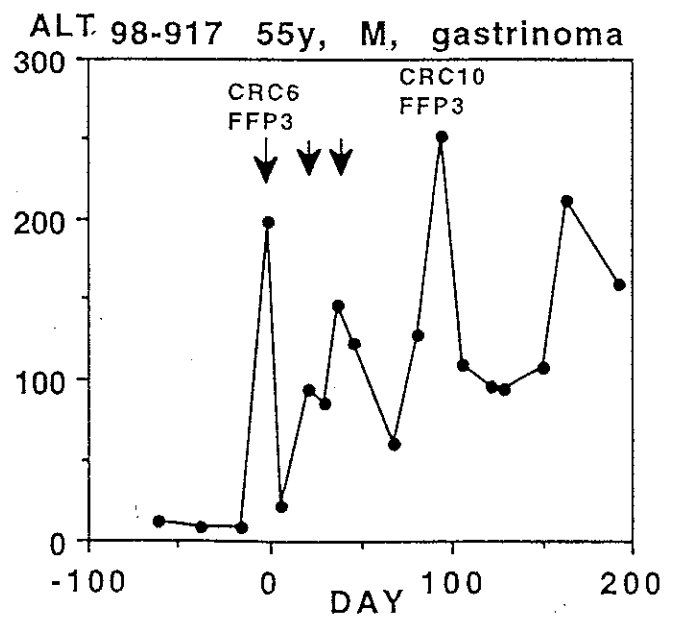
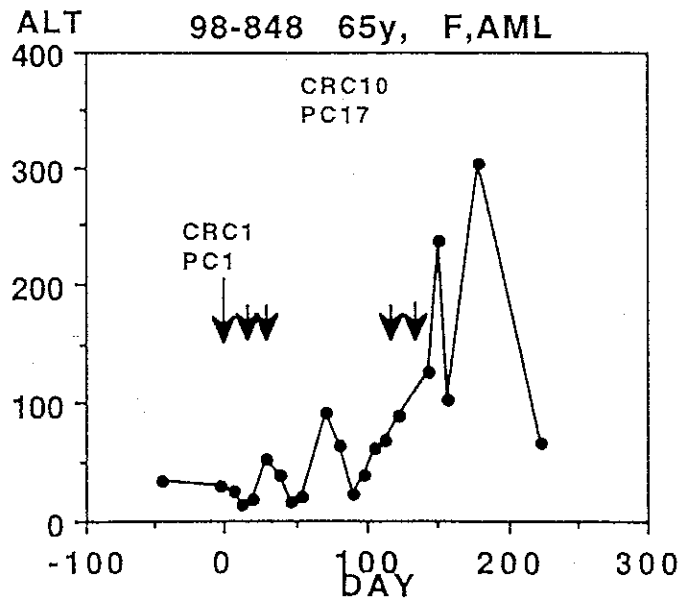
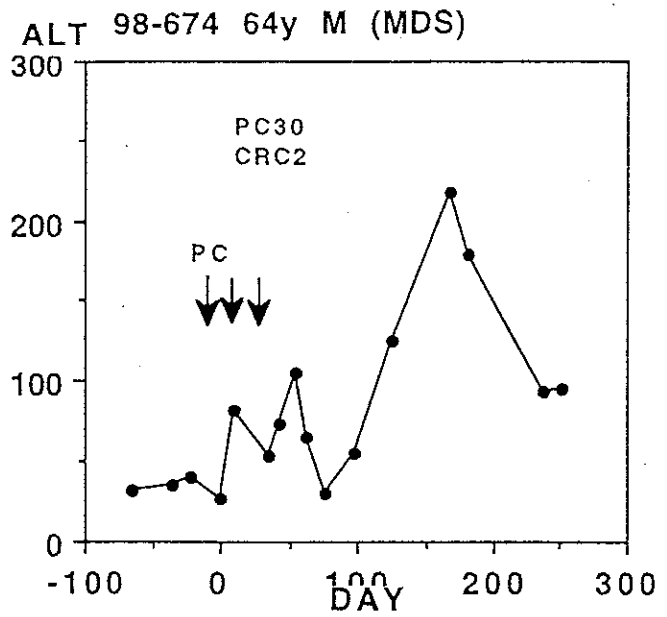
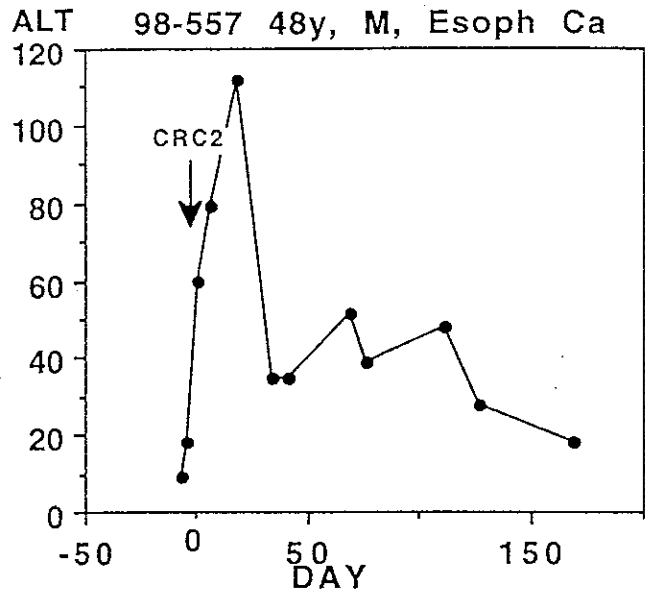
表2

HCV抗体陽転者の検査データ

献血部番号	92-868				献血部番号	94-450				献血部番号	95-669				献血部番号	95-773				献血部番号	95-684			
性別	M				性別	F				性別	F				性別	F				性別	M			
年齢	63				年齢	45				年齢	45				年齢	37				年齢	71			
献血歴	-				献血歴	-				献血歴	-				献血歴	-				献血歴	-			
妊娠歴	-				妊娠歴	+				妊娠歴	+				妊娠歴	-				妊娠歴	-			
病名	Esophageal Ca.				病名	Ca. Coli				病名	Brain tumor				病名	Crohn's disease				病名	Esophageal Ca.			
検査法	MAP-CRC 8				検査法	MAP-CRC 3				検査法	MAP-CRC 2				検査法	FFP 1				検査法	MAP-CRC 5			
献血前HCV抗体	pre	検査法			献血前HCV抗体	pre	検査法			献血前HCV抗体	pre	検査法			献血前HCV抗体	pre	検査法			献血前HCV抗体	pre	検査法		
	返却日	PHA	ELISA	PCR		返却日	PHA	ELISA	PCR		返却日	PHA	ELISA	PCR		返却日	PHA	ELISA	PCR		返却日	PHA	ELISA	PCR
献血後HCV抗体	5	-	-	-	献血後HCV抗体	7	-	-	-	献血後HCV抗体	9	-	-	-	献血後HCV抗体	8	-	-	-	献血後HCV抗体	7	-	-	-
	83	-	-	-		30	-	-	-		183	+	+	+		32	-	-	-		31	-	-	-
	61	-	-	-		177	+	+	-		342	+	+	+		60	-	-	-		67	-	-	-
	151	+	+	-		184	+	+	-							110	±	+	-		90	-	-	-
	184	+	+	-		350	+	+	-							130	±	+	+		124	-	-	-
	365	-	-	+		435	+	+	-							150	-	+	+		151	-	-	-
	477	-	-	+		535	+	+	+							187	-	+	+		180	-	-	-
	547	-	-	+		651	+	+	-							229	-	+	+		214	+	+	-
	993	-	-	+												516	-	+	+		348	+	+	-
																628	+	-	-		656	+	+	+
																					745	+	+	+
																					955	+	+	+

☒ 1





－厚生省科学研究(医薬安全総合研究事業)－
輸血後感染症に関する研究

平成10年度分担研究

国立療養所東京病院における輸血後ウイルス肝炎の発症状況

分担研究者：上司裕史
(国立療養所東京病院)

研究協力者：橋本充恵

上沼優子

原田英治

片山透

(国立療養所東京病院)

松田利夫

(東京都赤十字血液センター)

木村泰

(東京都西赤十字血液センター)