

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(東京西赤十字血液センター)

研究要旨：平成10年は、国立療養所東京病院外科の輸血症例のうち、輸血後3カ月以上ALTの経過を追えた例が53名あった。このうち輸血後肝炎発症例は1名もなかった。当院では1984年以降、輸血後B型肝炎発症例はない。また1992年以降は輸血後C型肝炎発症例もなく、原因不明の非B非C型肝炎例がわずか1名(0.4%)あったに過ぎない。

A. 目的

1989年11月に第1世代HCV抗体が、さらに1992年1月に第2世代HCV抗体が供血者のスクリーニングに導入されて以来、輸血後肝炎は激減している。今回我々は、1998年の当院における輸血後肝炎の発症頻度を明らかにし、さらにこれまで積み重ねてきた調査結果と合せ、最近の輸血後肝炎発症の動向、およびHCV抗体のスクリーニング効果について検討した。

B. 対象と方法

輸血後肝炎の発症頻度をprospectiveに検討した。対象は1998年1月から1998年9月までに、当院消化器外科、および呼吸器外科で輸血を受けた53名である。なおこの他に、輸血前よりHBs抗原が陽性、またはHCV抗体が陽性、あるいはALT値が異常であった25名と、経過観察中に脱落した15名があるが、これらは対象から除外した。脱落の理由は9例が死亡のため、6例が転院のためである。性別は男性:43名、女性:10名、年齢は 63.2 ± 11.9 歳(mean \pm S. D.)(26-81歳)、輸血量は 11.2 ± 12.1 バッグ(1-70バッグ)、 16.1 ± 7.8 単位(1-107単位)である。また手術に伴う輸血が51名(消化器外科:23名、呼吸器外科:28名)、それ以外の輸血が2名である。

HBs抗原を輸血前に、HCV抗体を輸血前と輸血後3月後に測定した。ALTは輸血前と、輸血後は4週間を越えない間隔で、少なくとも輸血後3月間測定した。HBs抗原はEIA法、HCV抗体は第3世代EIA法により測定した。

輸血後肝炎の診断は、厚生省肝炎研究連絡協議会の「輸血後肝炎の診断基準」(1990年3月)に従った。

1969年から1997年まで行ってきた調査結果を合せ、B型、C型および非B非C型輸血後肝炎の発症状況を検討した。

C. 結果

① 輸血後肝炎の発症頻度

輸血後肝炎を発症した例は、53名中1名もなかった。しかし輸血後常にALTが正常で経過した例は38%(9名)しかなく、経過中異常を呈する例が多かった。

② HCV抗体陽転率

輸血後HCV抗体が陽転した例は、53名中1名もなかった。

D. 考案

輸血後B型肝炎は、1984年以降の15年間で、557名中1名もなく(表)、現行のスクリーニング法の有用性を示すものである。

輸血後C型肝炎は、HCV抗体によるスクリーニングが可能となるまで(1989年以前)は10.2%(23/226)に発症していたが、第2世代HCV抗体導入後(1992年以降)は268例中発症例はなく、HCV抗体によるスクリーニングは輸血後C型肝炎の予防に著しい効果を上げている(表)。

その結果輸血後肝炎発症率は0.4%(1/268)と激減し、わずかに原因不明の非B非C型肝炎が残された。しかし輸血後肝炎の診断基準を満たさないまでも、輸血後ALTの異常を呈する例が半数以上にみられ、これらの中には輸血によるウイルス感染に起因するものが含まれている可能性がある。

E. まとめ

①1998年の観察では、輸血後肝炎発症例、およびHCV抗体陽転例は53名中1名もなかった。

②1984年以降の15年間で、輸血後B型肝炎は557名中1名もなかった。

③1992年に第2世代HCV抗体が導入されてからは、輸血後C型肝炎は268名中1名もなかった。

④その結果輸血後肝炎発症率は0.4%(1/268)と激減したが、輸血後ALTの異常を呈する例が半数以上にみられ、これらの中には輸血時のウイルス感染に起因するものが含まれている可能性がある。

表 献血制度と肝炎ウイルス検査法の開発に伴う輸血後肝炎発症率の変遷

年次	追跡 完了 例数	輸血後肝炎				献血制度	献血時検査		平均 輸血量 (bags)
		全症例数	B型	非A非B型			HBsAg	HCVAb	
				C型	非B非C型				
1963~1964	385	195 (50.6%)	/	/		売血	/	/	11
1965~1967	386	120 (31.1%)				売血+献血			13
1968~1970	308	46 (14.9%)				献血			11
1971~1972 [*]	229	41 (17.9%)	19 (8.3%)	22 (9.6%)		(200ml)	SR, IES	/	14
1973~1976	290	28 (9.7%)	6 (2.1%)	22 (7.6%)					12
1977~1983	430	75 (17.4%)	4 (0.9%)	71 (16.5%)		献血 (200ml, 400ml)	RPHA	/	15
1984~1986 ^{**}	120	19 (15.9%)	0 —	17 (14.2%)	2 (1.7%)				14
1987~1989 ^{**}	106	9 (8.5%)	0 —	6 (5.7%)	3 (2.8%)				10
1990~1991	63	3 (4.8%)	0 —	2 (3.2%)	1 (1.6%)	成分献血	/	第1世代	14
1992~1998	268	1 (0.4%)	0 —	0 —	1 (0.4%)			第2世代	17

^{*}) 厚生科学研究：追跡調査

^{**}) 厚生科学研究：保存血漿、血清による検査

(国立療養所東京病院 1963~1998)

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班

分担研究報告書

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 T T ウイルスの関与と臨床的意義—

分担研究者	清澤研道 (信州大学医学部第 2 内科)
研究協力者	田中栄司 折井幸司 (信州大学医学部第 2 内科)

分担研究報告書

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—

分担研究者：清澤研道 (信州大学医学部第 2 内科)
研究協力者：田中栄司 (信州大学医学部第 2 内科)
折井幸司 (信州大学医学部第 2 内科)

研究要旨：輸血後非 B 非 C 型肝炎、散発性非 A-E 型肝炎、非 B 非 C 型慢性肝疾患における TT ウイルス (TTV) の関与につき検討を行った。TTV DNA は輸血により感染することが示されたが、非輸血の感染経路も示唆された。輸血後非 B 非 C 型肝炎では 60% に TTV DNA が陽性であったが、B 型、C 型の方がより高率であった。TTV DNA 陽性肝炎と陰性肝炎に臨床的相違はみられなかった。TTV は肝細胞癌発生に寄与していないことが示唆された。

はじめに

1997 年に自治医大研究グループにより発見された TT ウイルス (TTV) は輸血後肝炎の原因として注目されている。TTV は一本鎖 DNA ウイルスで、ゲノムは約 4000 塩基とされている。その後の研究により輸血のみならず糞便を介した経口感染の存在も疑われている。

目的

過去 15 年間の輸血後肝炎、散発性肝炎、慢性肝疾患のうち血清が保存された症例につき TTV DNA を PCR 法により測定し、輸血後非 A-E 型肝炎における本ウイルスの意義を検討した。

対象と方法

1977 年から 1992 年の間に経験した輸血後急性肝炎 22 例 (B 型 2 例、C 型 15 例、非 B 非 C 型 5 例)、散発性急性肝炎

49 例 (A 型 14 例、B 型 8 例、C 型 9 例、非 A-E 18 例)、慢性肝疾患 230 例 (B 型：慢性肝炎 35 例、肝硬変 20 例、肝細胞癌 20 例、C 型：慢性肝炎 42 例、肝硬変 38 例、肝細胞癌 44 例、非 B 非 C 型：慢性肝炎 21 例、肝硬変 6 例、肝細胞癌 4 例) を対象とした。

TTV DNA の検出は Okamoto らの開発した第 2 世代プライマーを用い semi-nested PCR 法で測定した。

結果

1. 輸血後・散発性急性肝炎における TTV DNA 陽性率

輸血後肝炎全体では 22 例中 16 例 (73%)、散発性肝炎全体では 49 例中 17 例 (35%) に検出された。これは $P < 0.01$ で有意差を認めた。輸血後肝炎中非 B 非 C 型は 60% であり、B 型 (100%)、C 型 (73%) より低率であった。散発性

肝炎でも非 B 非 C 型は 28%であり、他の型に比し有意に高いことはなかった。

2. 輸血後非 B 非 C 型肝炎における TTV 陽性、陰性別 ALT、T.Bili、HGV RNA の比較

TTV 陽性の 3 例中 1 例に HBV RNA の合併を認めた。ALT、T.Bili は TTV 陽性例でも陰性例でも軽度～中程度の上昇を認め、両者に顕著な差を認めない。

3. 輸血後 C 型肝炎における TTV 陽性、陰性別 ALT、T.Bili、HGV RNA の比較
いずれの項目においても両群間に差を認めなかった。

4. 輸血後 C 型肝炎における TTV DNA、HCV RNA の推移(表 1)

10 例中 TTV DNA は持続陽性を示す例が 6 例で、一旦感度以下になっても再陽性化したものが 2 例、その他 2 例であった。HCV RNA は 7 例で持続陽性を示し、3 例は消失した。

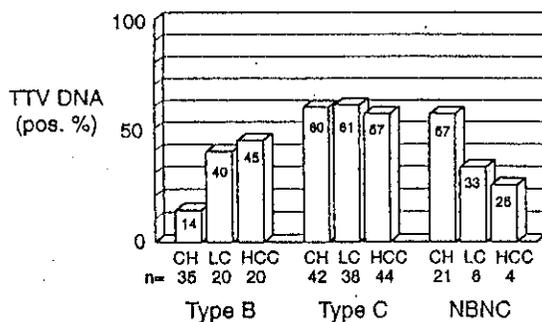
表 1.

Patient	TTV			HCV		
	onset	6 mo.	12mo.	onset	6 mo.	12mo.
M.A. 55 F	+	-	+	+	-	-
I.T. 56 M	+	+	+	+	-	-
K.H. 53 F	+	+	-	+	-	-
A.S. 44 M	+	+	+	+	+	+
Y.H. 28 F	+	+	+	+	+	+
C.N. 58 F	+	+	+	+	+	+
T.H. 51 M	+	+	+	+	+	+
M.U. 23 F	+	+	+	+	+	+
K.T. 58 F	+	-	+	+	+	+
S.Y. 25 F	+	+	+	+	+	+

5. 慢性肝疾患における TTV 陽性率 (図 1)

非 B 非 C 型で TTV が有意に高率ということとはなかった。また肝細胞癌に有意に高率でもなかった。

図 1. Positive rate of TTV DNA in patients with chronic hepatitis



6. 慢性肝疾患における TTV 陽性、陰性での臨床的比較 (表 5, 6)

B 型、C 型、非 B 非 C 型において TTV DNA (+)、(-) で平均年齢、性比に違いはなかった。また輸血歴の頻度も B 型、C 型のみならず非 B 非 C 型においても差はなかった。また T.Bili, ALT, ALP などの肝機能検査に差を認めなかった。

考察

輸血後肝炎において TTV 陽性率が散発性肝炎より高率であったことは、TTV が輸血により感染する傍証である。しかし非 B 非 C 型に特異的に高率ではないことから、非 B 非 C 型肝炎の原因として考えるのは早計である。輸血後、散発性急性肝炎とも各型において TTV 陽性、陰性で肝機能検査に相異はみられなかった。但し今回の検討では発症前の保存血清がなく急性肝炎の発症に TTV が実際寄与しているかは断定できない。

輸血の既往は慢性肝疾患の原因を探る因子として重要なものである。

慢性 TTV 感染症での輸血歴は 83 例中 29 例 (35%)、TTV 陰性では 77 例中 19 例 (25%) で有意差を認めなかった。

結論

1. TTV DNA は散発性肝炎より輸血後肝炎に有意に高率に検出された。
2. 輸血後非 B 非 C 型肝炎での TTV DNA 出現率は 60% で、他の肝炎と有意差はなかった。
3. TTV DNA 陽性肝炎と陰性肝炎に臨床的な相違は認められなかった。
4. TTV が肝細胞癌発生には寄与していない。

研究発表

Uemura T, Kiyosawa K et al: TT virus infection in an area of high-endemicity for hepatitis C. *Hepato Res* 13;212-220, 1999

平成10年度研究成果の刊行物一覧

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
1) Past and present hepatitis G virus infections in areas where hepatitis C is highly endemic and those where it is not endemic. J Clin Microbiol 36(1):110-114	1998.1		Tanaka E Kiyosawa K et al
2) Prospective follow-up study of hepatitis C virus infection in patients undergoing maintenance haemodialysis: Comparison among haemodialysis units. J Gastroenterol Hpatol 13:604-609	1998.5		Kobayashi M Kiyosawa K et al
3) Clinical application of hepatitis C virus core protein in early diagnosis of acute hepatitis C. J Gastroenterol 33:508-511	1998.6		Kobayashi M Kiyosawa K et al
4) Evolution of hepatitis G virus infection and antibody response to envelope protein in patients with transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. J Viral Hep 5:153-159	1998.3		Tanaka E Kiyosawa K et al
5) Two patients with acute hepatitis B with suspected sexual transmission of hepatitis G virus. J Gastroenterol 33:419-423	1998.6		Tanaka E Kiyosawa K et al
6) Hepatitis C: Diagnosis, Quantification and Genotyping. Transfusion Associated Hepatitis. PP 186-195	1998.1	CBS Publishers & Distributors (Ed. SK Sarin G Hess)	Kiyosawa K et al
7) Natural history of hepatitis G. Transfusion Associated Hepatitis. PP 139-144	1998.1	CBS Publishers & Distributors (Ed. SK Sarin G Hess)	Kiyosawa K et al
8) The role of the hepatitis G virus in the causation of transfusion associated hepatitis and cryptogenic chronic liver disease and impact of HGV on coexistent HCV infection.	1998	Edizioni Minerva Modica (Ed. M Rizzeto RH Purcell)	Alter HJ Kiyosawa K et al

平成 10 年度

—厚生科学研究（医薬安全総合）—

輸血後感染症に関する研究班

分担研究報告書

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

分担研究者 小西 奎子

（国立金沢病院 臨床検査科）

平成 10 年度厚生科学研究 (医薬安全総合)
輸血後感染症に関する研究班

分担研究報告書

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

分担研究者：小西 奎子 (国立金沢病院 臨床検査科)

研究要旨：1998 年当院において輸血後 3 ヶ月間以上追跡可能であった 143 例には肝炎の発症はなく、HBV と HCV の感染もなかった。しかし、軽微な肝機能異常は 56 例 39.2% にみられた。

TTV キャリアで、旧診断基準で肝炎疑いの経過をとった 6 例は、経過中 5 例に $10^1 \sim 10^3$ 倍 TTV DNA 量の増加が、1 例に陰性化が観察され、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が示唆された。TTV キャリア又は感染のあったものは、肝炎疑い 19 例の 12 例 63.2% であり、未発症例とされた 45 例のうち肝機能異常のあった 17 例 (37.8%) の 16 例 94.1% であった。輸血後 35% 余りに見られる軽度な肝機能異常への TTV の関与は強く示唆された。

研究目的

HBc 抗体による HBV スクリーニングの強化と PHA 法による HCV スクリーニングが開始された 1992 年以降にも約 1% の非 B 非 C 非 G 型輸血後肝炎が発症している。その中の 1 例から 1997 年には TT virus (以下 TTV) が発見された。TTV は 6 例の非 B 非 C 非 G 型輸血後肝炎のうち 4 例に感染があった (表 1) が、2 例は未知の病因によるものとして残った。少数とはいえ、輸血後肝炎の発生状況を明らかにし原因を探り、モニターを続けることは安全な輸血療法の追求には不可欠なことと考える。また、輸血後 2~3% にみられる軽度な肝機能異常について、TTV の関与を検討し輸血との関わりを明らかにすることが必要である

と考え、輸血後肝炎疑い症例及び未発症例を対象に検討した。

対象と方法

1998 年 1 月から 10 月までに輸血され、3 ヶ月間以上、ALP・AST・ALT・LDH・ γ GTP によって経過観察された 143 例を対象に、輸血後肝炎の発症を診断し、HBV と HCV の感染の有無を検討した。

旧診断基準 (肝炎連絡協議会 1988 年 2 月改定) に基づき、1~2 週毎の経過観察の中で輸血後 1 週間以降に ALT が続けて 2 回以上、正常値上限値の 2 倍以上に上昇した肝炎疑い例 (以下疑診) 19 例と、基準に該当しない未発症例 45 例を対象に TTV DNA を測定した。TTV

DNA は、BBRC¹⁾ の primer を用いて PCR 法で測定された (自治医科大 真弓らによる)。

結果

1. 輸血後肝炎の発症状況

1998 年 1 月～10 月の 10 ヶ月間で、輸血後 3 ヶ月間以上経過観察可能であった 143 例には、新旧いずれの診断基準に基づいても輸血後肝炎の発症はなかった。旧基準で疑診に該当する症例は 4 例 (2.8%) があった (表 1)。また、輸血前と輸血後 6 ヶ月目に HBs 抗原・抗体と HBc 抗体及び HCV 抗体を測定した結果、143 例には HBV と HCV の感染はなかった。

PHA 法による HCV スクリーニングが開始された 1992 年以降の追跡例は 668 例であり、肝炎発症率は 6 例の 0.9% であった (表 1)。6 例の肝炎は TTV 感染によるもの 4 例と非 B 非 C 非 G 型であり、かつ TTV の感染がなく病因不明のもの 2 例 (発症率 0.31%) である。

肝炎の発症は、輸血歴有供血者を除外することにより、また c100-3 抗体陽性者除外により更に PHA 法による HCV 抗体陽性者除外によって減少して来たが、予防対策と関係なく疑診例は常に 2% 余りにみられる (表 1)。

2. 肝炎疑い (疑診) 例への TTV の関与

旧診断基準で疑診と診断された 19 例 (1988.8～1997.9) は、輸血前 TTV DNA 陽性で、TTV キャリアであったものが 6 例 31.6% あり、陰性の 13 例のうち 6 例に TTV の感染があった (表 2)。感染率は 46.2% であった。13 例には計 87 本が輸血されたが、TTV の感染があった 6 例の輸血量は 2～10 本平均 4.8 本であり、TTV 感染のなかった 7 例は 2～27 本平均 8.4 本であった。19 例の疑診例には、キャリア 6 例と感染 6 例計 12 例 63.1% に TTV の関与があった。

TTV の感染があった 6 例中の 5 例は 2～5 週目の早朝に、1 例は 10 週目に一過性の ALT 異常 (max 89～475 IU/L) を示した。TTV DNA は、2 例が 2 週目の早期に、他の 4 例が 6～8 週目に陽性化し、6～10 週目に陽性化がみられた肝炎発症例より早期に陽性化する傾向があった。

輸血前 TTV DNA が陽性であったキャリア 6 例は、4 例が輸血後 2 週目に、2 例は 10 週目から、64～298 IU/L の ALT 異常を示した。

TTV DNA が陰性化した 1 例 (case 75) と 10 週目に ALT 異常を示した 2 例 (case 220 と 853) は一過性 ALT 異常であったが、他の 3 例は 2・3 カ月間肝機能異常が持続した。

TTV DNA が陰性化した 1 例を除く 5 例において 10^1 ～ 10^3 倍のウイルス量の増加が経過中に観察され (図 1)、肝機能異常と TTV の関与が観察された。

3. 輸血後肝炎未発症例における TTV の関与

輸血量 5 本以下の未発症例 45 例について TTV DNA を測定した。23 例 51.1% が輸血前陽性で TTV キャリアであり、陰性の 22 例には 13 例 59.1% に TTV の感染が認められた (表 2)。

診断基準に該当せず未発症例とされた症例であるが、45 例のうち 17 例 37.8% に ALT 35～134 IU/L の主として一過性又は one point 異常を認めた。ALT 異常は、23 例の TTV キャリアのうちの 12 例 (52.2%) と TTV 感染の 13 例中の 4 例 (30.8%) にみられ、ALT 異常のあった 17 例のうちの 16 例 94.1% に TTV の関与が推測された。TTV 非キャリアで感染のなかった 9 例では 1 例 (11.1%) のみに一過性の ALT 高値 (41 IU/L) を認めたに過ぎない (表 3)。

4. 軽微な肝機能異常を示す輸血例について

1998年の追跡例143例には、輸血後肝炎は発症しなかったが、56例39.2%にALT 31~327 IU/Lの軽微な肝機能異常が観察された(表4)。56例中34例(60.7%)は一過性又はone point異常であり、22例(39.3%)は数週間ALT異常が持続した。ALT異常は、輸血後1~4週目の早期(I)が30例53.6%と多く、6~8週目(II)が11例19.6%、12週以降(III)が13例23.2%、輸血後早期と8週以降の2回以上(IV)が2例3.6%であった(表4)。

一方、19例の疑診例は、早期(I)が11例57.9%、6~10週目(II)が3例15.8%、早期と8週以降(IV)が5例26.3%であった。TTVの関与が考えられるものはIの6/11より、IIやIVの経過をとるものの方が6/8と高い割合であった(表4)。

考察及びまとめ

1998年国立金沢病院においては、輸血後3ヵ月間以上追跡可能であった143例には肝炎の発症はなく、HBVやHCVの感染もなかった。しかし診断基準に該当しないがALT異常を示したものは56例39.2%あった。ALT max値は31~327 IU/L(平均58 IU/L)であり、34例60.7%が一過性又はone point異常であるが、22例39.3%は数週間持続するものであった。同様に、未発症例45例のうち、軽微なALT異常が観察された17例(37.8%)はTTVキャリア12例と感染4例であり、16例94.1%にTTVの関与があった(表3)。

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量の増加が観察されたことから(図1)、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が示唆された。TTVキャリア又は感染のあった

ものは疑診19例の12例(63.2%)と、軽微なALT異常のあった未発症17例中の16例94.1%であり、輸血後35%余りに見られる軽微な肝機能異常にはTTVが関与している可能性が高いと考える。輸血直後の早期の肝機能異常は手術侵襲や薬剤による副作用を含む可能性があり、TTVは50%の関与であるが、6~10週目にみられるALT異常では70%余りにTTVの関与が推測された。

輸血前TTV DNA陰性の13例の疑診例には87本が、22例の未発症例には86本の輸血が行われて、そのうち6例と13例計19例にTTVの感染がおこったことから、用いられた173本の血液製剤には少なくとも19本以上のTTV陽性血が存在したと考えられ、供血者のTTV陽性率は11.0%以上と推計することが出来る(表2)。また、患者ではあるが、45例の未発症例のうち23例51.1%がTTVキャリアであったことから、日本人におけるTTVの汚染はかなり高いことが推測される。

TTVの高い汚染率と輸血後肝障害との関係は、安全な輸血療法の立場から、TTVの感染予防をどのように考えるか無視出来ない大きな課題である。TTVは確かに肝障害をおこすが、それは幸いにも多くの場合mildであり、不顕性でさえある。しかし、慢性化の可能性もあり、急性期の臨床症状だけでは判断出来ないものがある。また、多種類のgenotypeの存在が明らかになっており、papilloma virusやHHVの発症とgenotypeとの関係と同じく、TTVの病因性もgenotypeに依存することが考えられるし、免疫不全など宿主側の反応性との関係も重視すべきであり、今後の検討を待ってTTVの予防対策は結論されるべきと考える

論文：

1) Bioch. Biophys. Res. Comm. 241: 92-97,
1997

学会発表

1) 非 A～非 G 型輸血後肝炎例の血中への新しい感染因子 (HNT22) の出現, 1998 年日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan 1998),

横浜, 1998,4,16

2) 非 B 非 C 型輸血後肝炎への新しいウイルス TTV の関与, 第 46 回日本輸血学会総会, 京都, 1998,5,7

3) 新しい肝炎ウイルス TTV の輸血後肝炎への関与, 第 45 回日本臨床病理学会総会, 高知, 1998,11,12

表1 輸血後肝炎追跡調査結果

- 輸血後肝炎発症率 -

Case1732

1999.1

	供血者の状況	輸血 本数	症例数	旧診断基準			新診断基準
				輸血後肝炎	疑わしい症例	計	輸血後肝炎
I群	輸血歴有供血者 除外前 (1988.8~12)	7.7本	60例	5 8.3%	1 1.7%	6 10.0%	5 8.3%
II群	輸血歴有供血者 除外後 (1989.1~10)	6.9	111	5 4.5%	3 2.7%	8 7.2%	5 4.5%
III群	輸血歴有・C100-3 抗体陽性血 除外後 (1989.11~91.12)	5.4	165	2 1.2%	4 2.4%	6 3.6%	2 1.2%
IV群	輸血歴有及びHCV-PHA 陽性血 除外後 (1992.1~)	4.9	668	6(4) 0.9%	21 3.1%	27 4.0%	6(4) 0.9%
計			934例	18例	28例	46例	18例

※ P<0.05% ()はTTVによる肝炎

1998・1~1998・10	5.5	143	0	4 2.8%	4 2.8%	0
----------------	-----	-----	---	-----------	-----------	---

表2 輸血に伴う TTV の感染の頻度と輸血後肝障害

Category	No.tested	TTV DNA positives(%)
輸血後非 B 非 C 型肝炎 確診例	6 輸血前陰性 6	4 (66.6%)
輸血後非 B 非 C 型肝炎 疑診例	19 輸血前陽性 6(31.6%) 陰性 13	6 ^{*1)} (46.2%)
輸血後非 B 非 C 型肝炎 未発症例	45 輸血前陽性 23 ^{*3)} (51.1%) 陰性 22	13 ^{*2)} (59.1%)
Donnor の TTV 陽性率 (推計)	19/173(疑 ^{*1)} 6+未 ^{*2)} 13/87+86)	11.0%

** TTV 感染のあった未発症例 13 例中の 4 例 (30.8%)

輸血前 TTV 陽性の未発症例 23 例中の 12 例 (52.2%) } に ALT35~134IU/L の一過性肝機能異常あり

表3 輸血後の軽微な肝機能異常へのTTVの関与

対象：輸血量5本以下の未発症例 45例

旧診断基準による疑診 19例

TTVの関与	未発症群		肝炎疑い
	例数	ALT異常例※	
TTVキャリア	23	12(52.2%)	6
TTVの感染あり	13	4(30.8%)	6
TTVの感染なし	9	1(11.1%)	7
計	45	17(37.8%)	19
肝機能異常へのTTVの関与	94.1%(16/17例)		63.2%(12/19例)

※ALT max. 35~134IU/L

表4 輸血後軽微な肝機能異常を示した症例(1998年)

対象：143例の追跡例中の56例39.2%

ALT異常の出現 輸血後	1998年追跡症例 143例		疑診例 19例		
	ALT異常例 (%)	ALT max値 (平均)IU/L	例数 (%)	TTV キャリア	TTV 感染
I 1~4週目	30(53.6)	31~327(58)	11(57.9)	3	3
II 6~10週目	11(19.6)	40~170(67)	3(15.8)	2	1
III 12週以降	13(23.2)	31~73(48)	0	0	0
IV 1~4と8週以降	2(3.6)	35~139(82)	5(26.3)	1	2
計	56	34例60.7%が一過性 又はone point異常	19	6	6

— 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年度分担研究報告書

輸血後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-cRNAとTTV-DNAの検出について

分担研究者 高木正剛

(長崎大学心臓血管外科)

研究協力者 橋谷田博

(長崎大学心臓血管外科)

平成10年度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

分担研究報告書

輸血後肝炎の発生調査と心臓血管外科手術症例における
GBV-cRNAおよびTTV-DNAの検出

分担研究者： 高木 正剛（長崎大学心臓血管外科 助教授）

研究協力者： 榎谷田 博（長崎大学心臓血管外科 助手）

研究要旨： 平成10年度教室で経験した心臓大血管手術110例中研究対象となる92例のうち輸血後肝炎と考えられる症例は認められなかったがGBV-cRNA抗体陽性者2名（2.2%）に認められた。この2名に有意のALTの上昇はとらえられていない。このうち1例は5ヶ月後陰転したが他の1例は術後8ヶ月後の現在も陽転継続している。C型・B型肝炎の発生は認めていない。

GBV-cRNAは3ヶ月以上フォローアップ可能であった平成10年度の68例中4例（6.1%）に術後陽性化を認めたほか輸血歴のある179例中11例（6.1%）に陽性例が観察された。

長崎県日本赤十字血液センターの献血者450例中GBV-cRNA陽性例3例（0.7%）と比べ著明に高い感染率を示した。また当科におけるGBV-cRNAおよびTTV-DNA陽性例は必ずしもALTの著明な増加を認めていない。

はじめに

かつて心臓血管外科医を悩ませた輸血後肝炎，なかでも猖獗を極めたC型肝炎も第2世代HCV抗体アッセイによる供血者スクリーニングによりほぼ発生を認めなくなりつつあるが輸血後肝炎と思われる症例の発生は決して消滅したわけではなく，G型肝炎ウイルスやTTVウイルス等の発見も報告されており，未知の原因による肝炎も存在する可能性が示唆される。今回我々は教室で施行された心大血管症例について輸血後肝炎の発生調査を行うとともに，保存血清を用い過去の症例についてGBV-cRNAを測定した。

研究対象と方法 (表1)

1998年1月1日～12月31日までの当科における心臓大血管手術110例中自己血貯血・無輸血例および術前HCV抗体(+)やHBV(+)症例を除いた92例を定点観測の対象とし，1998年以前に手術(輸血)を施行し3ヶ月以上フォローアップ可能であった179例について術前後のGBV-cRNAを測定した。なお定点観測については血清ALTを入院中は週最低2回，退院後は月1～2回，1年間測定した。抗HCV抗体は月1回6ヶ月間およびGBV-cRNAおよびTTV-DNAを術後2週，4週，3ヶ月，6ヶ月の時点で測定した。なお，GBV-cRNA，TTV-DNAともに陽転者は毎月測定することとした。

研究結果 (表2)

(1) 定点観測

輸血後肝炎と診断されたものは2例(2.2%)であり，1例は26単位の輸血を受け術後2ヶ月でGBV-cRNA(+)となったものの術後5ヶ月で陰転し，他の1例は10単位の輸血を受け，術後8ヶ月の現在も陽性を継続している(表3)。

(2) G型肝炎

心大血管手術後の外来通院中前回調査外の66例について調査した。輸血前後の検体を保存した66例中4例(6.1%)で術後GBV-cRNA(+)となっており，長崎血液センターの輸血歴のない450名の献血者中3名(0.7%)の陽性率と比較すると著明に増加していた(表4，表5)。

輸血前検体のない180例中3ヶ月以上のフォローアップ可能な179例において陽転者は11例(6.1%)であった。この179例中のGBV-cRNA陽転者11例についてALTの異常は検知されていない。

(3) TTV-DNA

64例について検索が可能であった。術前(輸血前)TTV-DNA陽性者は24例(37.5%)であり，術前陰性者40例中20例(50%)が1～3ヶ月で陽転している(表6)。

さらにこの20例中6例(30%)が3ヶ月以内に陰性化しており，3ヶ月以上陽転しているのは14例(70%)であった。これらの陽転者中ALT値の上昇を検知した症例はない。