

なった献血血液の検体（保管検体）を用い、HBs抗原又はHCV抗体などの血清学的検査に加えnested-PCR検査を実施した。

## 2. 献血後情報に係わる遡及調査

ルックバックについては、前回献血時陰性、今回献血時陽性（HBVはHBs抗原又はHBc抗体、HCVはHCV抗体）の献血者を抽出し、前回献血時の保管検体についてPCR検査を行った。検査の結果、陽性が確認された場合には、その輸血用血液の供給先である医療機関に情報を伝達し、既に輸血に使用されている場合には、患者のフォローを依頼し、感染状態を確認した。ミニプールNAT陽性血漿に関する情報を受けた場合にも、その血漿と同一製造番号の輸血用血液について供給先を確認し、当該医療機関に情報を伝達し、同様に患者のフォローを依頼した。

## 3. 自発報告例の評価

保管検体を用いて、検査することが可能になったことから従来の基準を一部修正し、以下の基準<sup>1)</sup>により輸血血液との因果関係を評価した。輸血後に、ウイルス関連マーカーが陽転又はウイルス核酸が陽性化した輸血患者について、保管検体を用いてPCR検査などを行い、陽性検体が確認された場合には、輸血血液との因果関係の可能性が高い例に、逆にすべての保管検体が陰性の場合には輸血血液との因果関係の可能性が低い例に分類した。また、すべての保管検体についてPCR検査が実施できなかった場合には、不明例に分類した。一方、輸血前からウイルス関連マーカーもしくはウイルス核酸陽性例、医療機関での輸血後ウイルス関連マーカー検査の偽陽性例、輸血前のウイルス関連マーカーの検査値がなく輸血後に陽転が確認できなかった例などは除外例とした。なお、保管検体がPCR検査陽性となった場合には、当該献血者の献血歴を更に調査し、その前後の献血がウインドウ・ピリオドであったか否かについても調査した。その際、当該献血者の感染状態が推定できない例（その後の検体でウイルス関連マーカーが陽転していないなど）に遭遇した場合には、PCR検査結果を傍証するために保管検体と患者検体に検出されたウイルス核酸についてその遺伝子型や塩基配列を解析し、類似性を比較した。類似性が低い場合には、輸血血液との因果関係の可能性が低い例とした。

4. 輸血患者数の推定(N)：1997年度の東京都の輸血モニター病院での総輸血単位数(A)、輸血患者数(B)から平均輸血単位数を算出し、全国血液センターの実総供給単位数(C)をこれで除して求めた。

$$N = \frac{C}{A} \times B$$

## 5. 輸血感染例の発生頻度(F)：

1998年に確認された輸血感染者数(D)を上記算出推定患者数(N)で除して求めた。

$$F = \frac{D}{N}$$

## 結果

## 1. 自発報告症例の解析

血液センターに報告されたHBV感染例の多くは肝機能異常をとともなうであった。しかし、HCV感染例については、肝機能異常を呈しない抗体陽転例が多く報告された。全報告数は121例（HBV：56例、HCV：65例）であった。除外例は24例（HBV：3例、HCV：21例）で、評価対象例は97例（HBV：53例、HCV：44例）であった。このうち、保管検体が確保できず不明例に分類されたのは、HCVの2例（評価対象例の2.1%）のみで、他95例（HBV：53例、HCV：42例）は解析可能例であった。調査の結果、輸血血液との因果関係の可能性が高い例に分類されたのはHBVによる6例（HBV解析可能例の11.3%）のみで、HCVについてはHCV抗体及びPCR検査が陽性となる検体は確認されなかった。除外例の内訳は、輸血後HCV抗体検査偽陽性19例、輸血前PCR検査陽性2例（HBV：1例、HCV：1例）又は輸血前HBV関連マーカー陽性1例（保管検体はすべてPCR検査陰性）、輸血前検査値不明1例（HCV）、その他医療機関の取下げ1例（HBV、検体の取り違い）であった（図1）。

## 2. 献血後情報に係わる遡及調査の結果

HBVによる16例の感染例（ルックバックにより5例、ミニプールNATにより11例）、HCVによる7例の感染例（ルックバックにより4例、ミニプールNATにより3例）が報告された。いずれの症例も輸血後にウイルス関連マーカーの陽転、もしくはウイルス核酸の陽性化例で輸血血液との因果関係の可能性が高い例に分類された。

## 3. 輸血血液との因果関係の可能性が高い例

自発報告例の解析によって確認された例（HBV：6例）に遡及調査によって報告された例（HBV：16例、HCV：7例）を加えると、HBV22例、HCV7例となった。

## 4. 輸血によるHBV、HCV感染頻度

1997年度の東京都の輸血モニター病院での総輸血単位数1,728,735単位、輸血患者数109,577人、全国血液センターの実総供給単位数18,110,429単位から1997年度の推定輸血患者数を算出すると、114.8万人となる。1998年も同様の輸血患者数と仮定し、自発報告例などの解析から確認された輸血血液との因果関係の可能性が高い例、HBV22例、HCV7例を推定患者数で除して感染頻度を算出すると、それぞれ5.2万輸血患者に1例、16.4万輸血患者に1例となる。HIV、HTLV-1による感染頻度は、症例が確認されなかったことから算出できなかった。

## 5. 患者背景と臨床経過

HBV感染例の患者年齢は、0～84歳で平均56.3歳、性別は、男性：女性＝11：11、原疾患は、血液疾患6例、固形癌6例、心臓血管4例、外傷2例、胃潰瘍1例、熱傷1例、その他2例であった。輸血後の経過は、HBVDNAの陽性が平均8.6週目に、HBs抗原の陽性が、平均13.7週目に、ALT100IU/L以上の初発が平均14.9週目に認められた。輸血後の経過観察が十分でない例が含まれているため、

輸血後24週以上、追跡調査が実施されている12例(症例1、3、4、5、6、7、9、11、12、13、15、16)を抽出したところ、4例(症例4、11、12、13)の非発症感染例が確認された。更に、HBs抗原の陽転から24週以上の追跡調査が実施されている7例(症例1、5、6、7、9、12、16)のうち、3例(症例5、6、7)に持続感染例が確認された。HCV感染例の患者年齢は、32~78歳で平均59.6歳、性別は男性:女性=6:1、原疾患は、血液疾患2例、胃潰瘍1例、固形癌1例、熱傷1例、外傷1例、その他1例であった。輸血後の経過は、ALTの100IU/L以上の初発が平均9.3週目に、HCVRNAの陽性が平均7.9週目に、HCV抗体の陽性が平均13.8週目に認められた。長期追跡調査が実施されている3例(症例2、4、5)のうち1例(症例5)はHCV抗体産生の遅延例であった(表1)。

#### 6. 原因血液の検査結果

原因血液は、現行の日赤スクリーニング検査「HBs抗原(RPHA法)、HBc抗体(HI法)、HCV抗体(PA又はPHA法)」に合格するものであったが、HBVDNA又はHCVRNAが陽性の血液であった。更に、当該献血者の献血(検査)歴を調査し、当該献血の前後についても検査したところ、大多数はウインドウ・ピリオドの献血血液であった。HBV感染の原因となった可能性の高い献血者の性別は、男性:女性=13:9、年齢は、16~44歳で平均29.0歳、HCV感染の原因となった可能性の高い献血者の性別は、男性:女性=3:4、年齢は、19~48歳で平均33.6歳であった。

#### 考察

医療機関からの自発報告例について1993年からその原因究明に取り組んできた。当初は、当該献血者に連絡して来所を依頼し再採血する手法で調査を行っていたため解析可能な症例は全報告数の約1/3程度であり、かつウインドウ・ピリオドの献血血液を証明することは困難であった。このような理由から、年間1~2例の感染例を特定するにとどまっていた。その後、全国血液センターが保管検体システムを構築したことにより、ウインドウ・ピリオドの献血血液による感染例を比較的容易に証明することが可能となった。更に、インフォームドコンセントの義務化により輸血副作用に対する関心が高まり医療機関からの副作用報告数が増加したことも加わり、1997年には、輸血血液による可能性が高いと分類される13例(HBV:12例、HCV:1例)の肝炎又は感染例が確認された。1998年は、自発報告例の解析にミニプールNATなどからの遡及調査により判明する症例が加わり、HBV又はHCVによる感染例の更なる増加を見た(図2)。HBVキャリアの血液からの感染に対しては、HBc抗体価の基準変更(2<sup>+</sup>以上陽性から2<sup>+</sup>以上陽性)及び検査履歴照会システム(HBc抗体価の変動するキャリアの血液を排除)を導入し、予防策を講じた。しかし、それでもすり抜けてしまうウインドウ・ピリオドの献血血液を主とする感染性のあ

る血液が残存する。1998年に確認された29例の原因血液の大多数は、1997年に確認された原因血液と同様に、現行の間診及びスクリーニング検査を通過したウインドウ・ピリオドの献血血液(1例はHBs抗原産生不能な変異株)であった。当該献血者の年齢はHBVで平均29歳、HCVで平均33歳と比較的若年層であった。献血前に行う間診の有効性に関する報告は少ないが、ハイリスク地域においては効果的で、特に検査目的の献血、輸血前に感染リスク行為をしていた献血者にHIV抗体又はHBs抗原が陽性となる確率がそうでない献血者に比して統計的に有意に高いことから<sup>3,4)</sup>、献血者の理解、教育といった広報活動などによる間診の更なる充実が必要である。ウインドウ・ピリオドの短縮については、平成11年7月より輸血用血液に対してもミニプールNATが導入される。しかし、検査時間の問題から、血小板製剤についてはNAT未検査で出庫される可能性が高い。また、プールサイズ(当初予定:500人分の血液をプール)の限界から、特にHBVの場合にはミニプールNATを導入してもウインドウ・ピリオドの大幅な短縮が難しく、引き続きプールサイズの縮小が次の目標となる。他方、追跡中の患者が多く最終的なデータが得られていないが、現時点(平成11年3月10日現在)までに得られたデータを基にHBV又はHCV感染例の転帰、自然経過などをまとめた。HBV感染例では、輸血からHBVDNAの陽性、HBs抗原の陽性、ALT100IU/L以上の初発までの平均期間は、それぞれ8.6週、13.7週、14.9週であった。輸血から2週間程度のフォローが実施されおり、かつ24週以上の追跡調査が実施されている12例のうち、4例(33.3%)が非発症感染例であった。更に、HBs抗原の陽転から24週以上の追跡調査が実施されている7例のうち、血液疾患2例及び新生児1例(42.9%)に持続感染例が確認された。HCV感染例では、輸血からALT100IU/L以上の初発、HCVRNAの陽性、HCV抗体の陽性までの平均期間は、それぞれ9.3週、7.9週、13.8週であった。長期追跡調査が実施されている1例に抗体陽性化の遅延例(22~32週に陽性)が確認された。通常、急性HCV感染の場合には、6~7週目に発症し、HCV抗体は20週以内に90%以上が、24週以内に97%以上が陽性となる<sup>5-10)</sup>。輸血患者は、高齢者、血液疾患など免疫機能が低下している患者が多いことから、HBV感染にしても健常者と異なりキャリア化し易く(長期追跡調査HBV感染例の42.9%)、決して予後は良好とはいえない。また、HCV感染例の中には上述したようにHCV抗体の産生が遅延する例も存在する。このような理由から、感染者の早期治療、感染被害の拡大防止のためにも輸血6ヶ月程度の追跡調査が必要となり、HIV抗体検査以外にもHBs抗原及びHCV抗体検査などの保険適用が望まれる。一方、現状の輸血によるHBV又はHCVの感染頻度を推定すると、HBVで5.2万輸血患者に1例、HCVで16.4万輸血患者に1例と推定された。しかし、輸血後原疾患で死亡する症例が多い、遡

及調査を全国的に開始していないことから上記を越える感染頻度が予想される。しかし、一方では輸血血液に対して近く実施される予定であるミニプールNATによって、その発生頻度が減少する可能性も高い。今後、全国的な遡及調査を展開するとともに、継続的に輸血による感染頻度を算出することが必要であり、それを考慮したインフォームドコンセントの取得と輸血患者のフォローが今後も重要である。

#### 参考文献

1. 高橋雅彦ほか. 輸血感染症とその評価基準—副作用の解析から—.  
血液事業, 21, 17-27, 1998.
2. 日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班: 研究報告書1993-1995.
3. Urwijitaroon Y., et al.: Reducing the risk of HIV transmission through blood transfusion by donor self-deferral.  
Southeast Asian J Trop Med Public Health, 27, 452-6, 1996.
4. Chiavetta J., et al.:  
Donor self-exclusion patterns and human immunodeficiency virus antibody test results over a twelve-month period.  
Transfusion, 29, 81-3, 1989.
5. Alter MJ, et al.,  
The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States.  
The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team.  
N Engl J Med, 327, 1899-1905, 1992.
6. Alter HJ, et al.: Analysis of the role of hepatitis C virus in transfusion associated hepatitis.  
In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. Viral Hepatitis and Liver Disease, Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 396-402, 1991.
7. Koretz RL., et al.:  
Non-A, non-B posttransfusion hepatitis: comparing C and non-C hepatitis.  
Hepatology, 17, 361-5, 1993.
8. Marranconi F., et al.:  
HCV infection after accidental needlestick injury in health-care workers[letter].  
Infection, 20, 111, 1992.
9. Seeff LB.:  
Hepatitis C from a needlestick injury [letter].  
Ann Intern Med, 115, 411, 1991.
10. Ridzon R., et al.:  
Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury.  
N Engl J Med, 336, 919-22, 1997.

#### 学会発表

1. 田所憲治. 核酸増幅法によるスクリーニング検査の有用性と可能性.  
日本輸血学会雑誌, 44, 139, 1998.

2. 藤村佳世子, 松本千恵子, 光永滋樹, 鈴木雅治, 野尻徳行, 中島一格, 田所憲治, 十字猛夫. HBV新規感染者における遺伝子型の解析. 日本輸血学会雑誌, 44, 151, 1998.
3. 鈴木雅治, 山岸尚仁, 川村純代, 森川昌美, 野尻徳行, 中島一格, 田所憲治, 十字猛夫. Abbott PRISMにより見出されたHBs抗原陽性者とそのfollow up study.  
日本輸血学会雑誌, 44, 151, 1998.
4. 百瀬俊也, 遠藤正浩, 西田一雄, 有田準一, 吉松彰, 中平誠司, 高橋有二, 山岸尚仁, 藤村佳世子, 松本千恵子, 田所憲治, 長峰守. PCR法でも見出せないウィンドウ期の血液が原因と考えられる輸血後B型肝炎症例.  
日本輸血学会雑誌, 44, 152, 1998.
5. 松本千恵子, 山岸尚仁, 藤村佳世子, 光永滋樹, 川手華与, 高橋雅彦, 野尻徳行, 田所憲治, 十字猛夫, 吉松彰.  
ウィンドウ期献血によるHBV感染: PCRプライマー領域に変異のあったHBVのDNA解析.  
日本輸血学会雑誌, 44, 152, 1998.
6. 高橋雅彦, 藤村佳世子, 松本千恵子, 川手華与, 小口隆, 光永滋樹, 野尻徳行, 中島一格, 田所憲治, 十字猛夫, 及び全国血液センター医薬情報担当者.  
輸血後感染症症例報告から見いだされたWindow periodの献血血液により発症した肝炎症例の解析.  
日本輸血学会雑誌, 44, 158, 1998.

#### 発表論文

1. 高橋雅彦, 田所憲治. 輸血感染症とその評価基準—副作用の解析から—.  
血液事業, 21, 17-27, 1998.
2. 田所憲治. 輸血後肝炎の現状と対策.  
臨床医, 24, 28-30, 1998.

図1. 自発報告例の解析

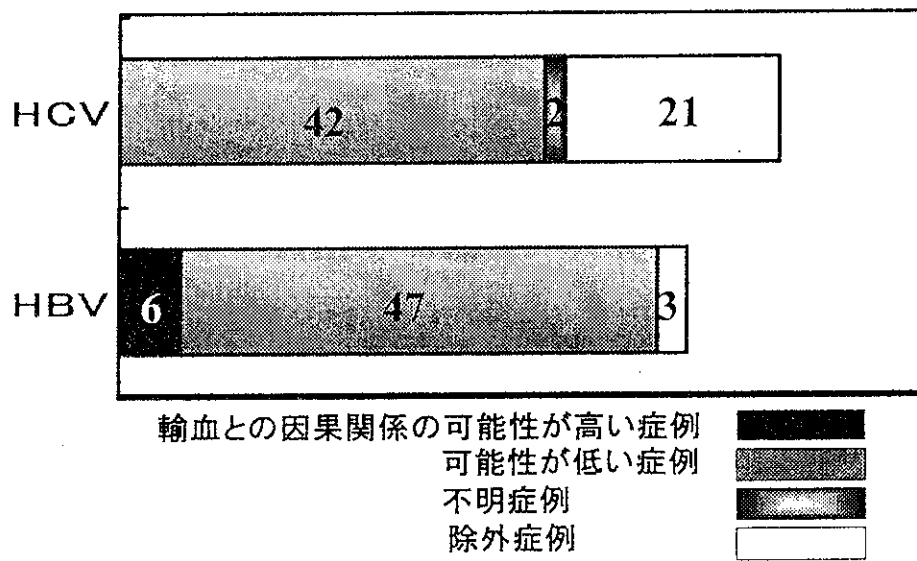


表1. 患者背景と臨床経過  
1. HBV感染例

症例	年齢 (性別)	原疾患	原因 血液	ALT(IU) 最高値	輸血からの期間** (週間)				転帰 HBsAg/HBsAb	HBVDNA precore	情報源
					発症*** DNA	HBsAg	観察期間				
1	39(F)	常位胎盤早期剥離	FFP	5,500	13.4	14.6	52.4	-/+	wild(wild)*	自発報告	
2	11(F)	多発外傷	FFP	830	9.7	7.6	11.1	+/-	wild(wild)	自発報告	
3	55(M)	出血性胃潰瘍	MAP	679	23.6	23.6	25.6	+/-	wild(N.T)	自発報告	
4	68(M)	胃腫瘍、胆石症、肝腫瘍	MAP	97		14.4	30.4	+/-	N.T(wild)	ミニブールNAT	
5	0(F)	ダウン症による心疾患	MAP	148	15.6	6.1	48.0	+/-	N.T(wild)	ミニブールNAT	
6	59(M)	骨髄異形成症候群	PC	657	29.3	29.3	66.7	+/-	wild(wild)	自発報告	
7	64(F)	赤芽球ロウ	MAP	963	8.0	11.4	55.0	+/-	wild(wild)	ミニブールNAT	
8	72(F)	急性前骨髄性白血病	PC	192	5.7	18.7	18.7	+/-	N.T(N.T)	ルックバック	
9	1(M)	心室中隔欠損症	MAP	987	22.6	13.0	24.0	-/-	N.T(N.T)	ミニブールNAT	
10	42(M)	火傷	FFP	171	3.7	5.4	10.0	+/-	N.T(N.T)	ルックバック	
11	43(M)	交通外傷	MAP	92		10.0	12.7	-/+	N.T (mutant)	ミニブールNAT	
12	72(M)	大動脈弁閉鎖不全	FFP	40		5.9	9.4	-/-	N.T (mutant)	ミニブールNAT	
13	18(F)	急性硬膜下血腫	WB	83		26.9	33.6	+/+	wild(wild)	自発報告	
14	75(M)	胃癌、慢性腎不全	MAP	62		3.4	5.4	+/- N.T	wild(wild)	自発報告	
15	74(F)	胃癌	MAP	377	15.6	6.1	24.6	-/+	N.T(wild)	ミニブールNAT	
16	44(F)	骨髄異形成症候群	MAP	3,454	21.9	7.7	12.6	-/+	N.T(N.T)	ルックバック	
17	64(F)	骨髄腫	PC	820	5.86	6.9	検出不能	-/- HBVDNA+	N.T(wild)	ミニブールNAT のルックバック	
18	69(M)	僧帽弁閉鎖不全症	MAP	18		11.3	13.3	+/-	wild(wild)	ミニブールNAT	
19	73(F)	胃癌	MAP	26		11.9	11.9	+/-	N.T(wild)	ミニブールNAT	
20	80(F)	悪性リンパ腫	PC	34		9.1	11.1	+/-	N.T(wild)	ルックバック	
21	73(M)	胃癌	MAP	937	18.4	18.4	23.1	+/-	N.T(wild)	ミニブールNAT	
22	84(M)	胃癌	MAP	48		13.3	検出不能	-/- HBVDNA+	N.T(N.T)	ミニブールNAT	
平均	56.3			737	14.9	8.6	13.7				

3. HCV感染例

症例	年齢 (性別)	原疾患	原因血液	ALT(IU/L) 最高値	輸血からの期間** (週間)				転帰 HCVAб/RNA	HCV RNA genotype	情報源
					発症***	RNA	HCVAб	観察期間			
1	63(M)	骨髓異形成症候群	MAP	123	3.9	6.6	検出不能	9.0	-/+	II型(II)*	ミニブールNAT
2	60(M)	出血性胃潰瘍	FFP	81	/	10.6	15.4	39.7	+/+	III型(III)	ルックバック
3	56(M)	胃癌	MAP	221	8.7	/	13.7	13.7	+/+	III型(III)	ルックバック
4	32(M)	広範囲熱傷	FFP	149	21.6	12.4	32.3	32.3	+/+	N.T(II)	ミニブールNAT
5	65(M)	十二指腸出血(AVM)	MAP	211	11.6	/	12.6	21.6	N.T/+	III型(III)	ルックバック
6	78(F)	急性骨髄性白血病	PC	107	4.9	5.0	検出不能	14.0	-/+	II型(II)	ルックバック
7	63(M)	右大腿骨頸部骨折	MAP	278	5.0	5.0	9.0	16.7	+/- <sup>s</sup>	N.T	ミニブールNAT
平均	59.6			167	9.3	7.9	13.8				

\* : ( ) は献血者の genotype 又は塩基配列

\*\* : 確認された日を起点に輸血日まで遡った期間

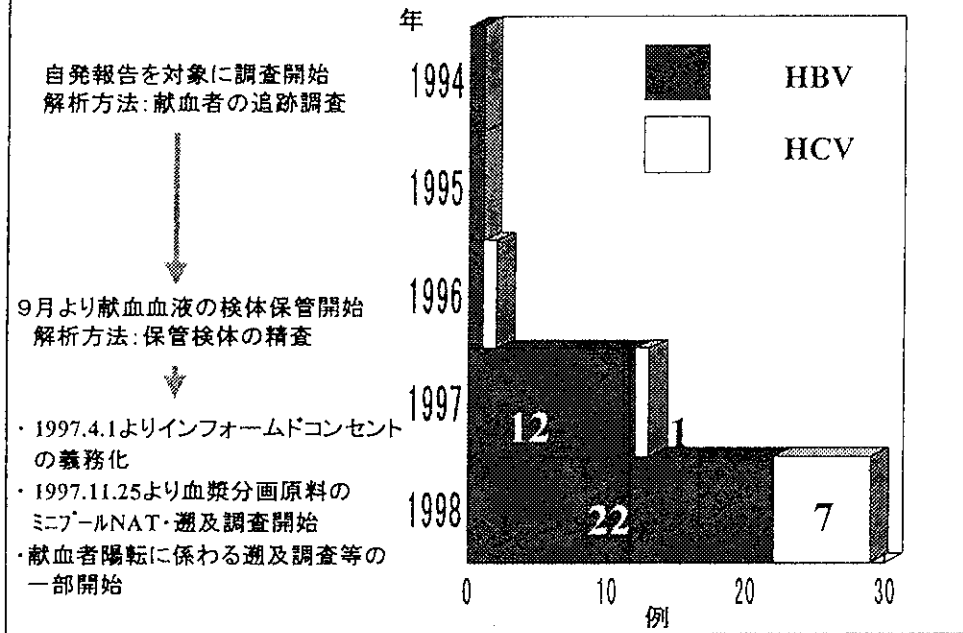
\*\*\* : ALT: ≥ 100IU/L

± : 持続感染例

∴ : IFN治療中

主) 現在追跡中の症例も含む

図2. 輸血による肝炎ウイルス感染例の推移



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

- 1) 課題 1 : 輸血後肝炎発生頻度の推移（大阪）
- 2) 課題 2 : 出生年代別にみた献血者の H C V 陽性  
通知該当者割合の年次推移  
－H C V 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－

分担研究者 田中 英夫  
(大阪府立成人病センター)

研究協力者 中出 亮、大谷 智司、  
山野 孟、柴田 弘俊  
(大阪府赤十字血液センター)

津熊 秀明、堺 登志子、  
岸 義彦  
(大阪府立成人病センター)



院内で供給された血液を同時に受血した者、を除外した 89 人。これらをフォローアップし、厚生省肝炎連絡協議会（「輸血後感染症に関する研究班」）が 1996 年 3 月に提唱した輸血後肝炎の診断基準に従って判定した。その診断基準による肝炎と、旧基準の輸血後肝炎確診とをほぼ同義とみなし、これまでに当研究班で報告した 1986 年から 1997 年の当センター症例における肝炎発生率と比較し、主に HCV 抗体スクリーニング導入による輸血後肝炎発生率の減少効果を確認した。

表 1-1

#### 1-C. 研究結果

表 1-1 に対象者の属性を示す。平均年齢は 60.2 歳、平均輸血本数は 4.9 本であった。対象者の 38% (34 人) は消化器疾患の患者であった。

輸血本数別に発生率をみたが、「輸血から 2 週以後に、継続的に 2 週以上、S-ALT が 100 IU/L 以上上昇」した症例はなく、新基準の輸血後肝炎を満たす症例はなかった (表 1-2)。

表 1-2

表 1-3 に 1986 年以後の当センターで手術時に輸血を受けた症例での輸血後肝炎発生率を示す。HCV 抗体導入前の発生率 (確診) は 9.4% であったが、第 1 世代 (C100-3 抗体) によるスクリーニング実施時では 4.2% と減少し、第 2 世代 PHA 法が導入されて以後は 0.18% (1/569) と激減していた。また、高単位輸血の普及により、1 供血者当たりの平均輸血本数は減少する傾向にあった。

なお、1995 年～96 年の症例の中から輸

血後肝炎を発生した患者のプロフィールは、69 歳男性、1996 年 8 月 27 日閉塞性動脈硬化症の手術中に濃厚赤血球 3 本、新鮮凍結血漿 15 本の輸血を受けた。術前検査で ALT9 IU/L、HBs 抗原、HCV 抗体ともに陰性。手術後 7 日目に ALT186 となり、強シ C を開始した。ALT は徐々に低下し、術後 28 日目に一旦正常化した。術後 32 日目に再び上昇、279 に達した。術後 28 日目に HCV 抗体が陽転しており、HCV 抗体ウインドウ期にしては短いと考えられるが、以上の経過は輸血後肝炎の新基準を満たしており、かつ HCV 抗体が陽転化していたので、輸血後 C 型肝炎として計上した。しかしながら、退院後の 1996 年 3 月 12 日に再度 HCV 抗体および HCV-RNA を調べたところ、いずれも陰性であったので、ドナーの遡及調査は行われなかった。

表 1-3

#### 1-D. 考察

HCV 抗体スクリーニング導入によってこれまでの輸血後肝炎の大部分を占めていた輸血後 C 型肝炎の発生は激減した。このスクリーニングは一般住民の HCV キャリア率が高い大阪において、輸血による C 型肝炎ウイルスの感染予防に多大な効果を上げたことが確認できた。

課題 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 —

## 2-A. 研究目的

輸血による HCV 感染が起きる可能性、すなわち、HCV 陽性血がスクリーニング検査で偽陰性となる可能性は、理論的には、①ウインドウ期の献血、②抗体産生能の低い HCV 感染者の献血、③atypical な genetic variant を持つ HCV に感染している者の献血、および④検査上の過誤がある。

このうち、②、④による偽陰性判定の可能性を引き下げる方法の 1 つは、献血をしようとする集団の HCV 保有率をできるだけ低くしておくことである。これに関して、現在血液センターでとられている主な対策は、(a)HCV 抗体陽性者 (25-211 の者は GPT $\geq$ 61IU) への陽性通知と以後の献血行動自粛要請 (1992 年 2 月以後)、(b)献血現場における問診チェック、(c)検査目的の献血者への、献血直後の連絡要請 (コールバック。ウインドウ期献血防止目的でもある) である。また、献血集団の HCV 保有率の低下には直接結びつかないが、repeat donor の前歴照会による、陽性血の廃棄は、②、④による偽陰性判定の可能性を引き下げることに寄与する対策である。

本研究は、1992 年 2 月に開始された HCV 抗体陽性者への陽性通知と以後の献血自粛要請によって、その後陽性献血者がどの程度減少したのかを評価するための資料を得ることを目的とする。

## 2-B. 研究方法

大阪府赤十字血液センターで 1992 年 2 月～97 年 12 月に献血をした者を対象に、カ

レンダー一年毎の 6 期間での、HCV 陽性通知該当者割合を計算する (各期間で 1 人 1 件にし、実人数での陽性通知該当者割合を求める)。

大阪の献血者を対象としたこれまでの調査で、①HCV キャリア率は出生年代によって大きく異なること、②HCV の新規感染率は現在では極めて低いこと (10 万人年中 5 程度) が明らかになった。また、一たび HCV の持続感染状態になると、Virus が自然に排除され、抗体が陰性となる可能性は極めて低い。以上のことから、HCV キャリア率は、出生年代毎にほぼ不変との仮定を置くことにし、1933 年 (昭和 8 年)～1976 年 (昭和 51 年) 生まれを 9 つの出生年代に分け、これ毎の HCV 陽性通知該当者割合の年次推移をみることにした。出生年代毎に見たこの割合の減少は、陽性通知による、HCV キャリアの献血行動自粛がもたらした効果とみなした。

陽性通知を行っていない HTLV-1 抗体陽性率を同様の方法で計算し、HCV での年次推移と比較した。これによって、陽性通知による効果を確認した。

## 2-C. 結果

表 2-1 に男の、表 2-2 に女の HCV 陽性通知基準を満たす者の割合を、出生年別および献血した年別に示す。古い出生年代の者ほどその割合が高率であり、陽性通知が開始された 1992 年以後、この割合は大きく低下した。しかし、男の 1993 年～37 年生まれの者では、この割合は 1996 年に下げ止ま

## 表 2-1 ~ 2-4 を 1 頁 使 っ て。

りとなった。また、1968 年～72 年生まれと、1973 年～76 年生まれの男では、HCV 抗体陽性通知基準を満たす者の割合は、減少する傾向を示さなかった。

表 2-3 に男の、表 2-4 に女の HTLV-1 抗体陽性 (24 ≤) 率を、出生年代別および献血した年別に示す。HCV 抗体陽性通知基準を満たす者の割合と異なり、低下傾向はほとんど見られなかった。

各陽性割合の年次推移の特徴をわかりやすく示すため、図 2-1～図 2-4 に、表 2-1～表 2-4 の成績を折れ線グラフで示した。

上記特徴が確認できた。

### 2-D. 考察

1992 年 2 月に第 2 世代 HCV 抗体スクリーニングが導入された際に、全国の血液センターは、212 以上の者または 25-11 かつ GPT が 61 IU/L 以上の者 (現在では PA 法により 26-11 に変更) には、HCV 陽性であることと、以後の献血を控える旨の通知をすることになった。これに伴って献血者の HCV 抗体陽性率は低下したと思われていたが、元来 HCV キャリア率は出生コホート効果 (この場合、後に生まれた献血者ほど、キャリア率が低いこと) が強いために、単に献血者の HCV 抗体陽性率の年次推移を年齢別にみただけでは、前者の効果の大きさがよくわからなかった。そこで今回出生年別の HCV 陽性通知割合を計算し、その推移を観察した。この割合の変化から考えて、1992 年に始まった陽性通知によって、1997 年までの 5 年間で、1933 年～62 年生まれ

の献血者のキャリア率は大きく減少し、中でも 1938 年～42 年生まれの男で最大 80% 減少  $((1.37-0.27)/1.37 \times 100\%)$  した。これに対し、男の 1968 年～76 年生まれの者では、減少傾向を認めず、1963 年～67 年生まれの者では、減少幅が小さかった。また、陽性通知を行っていない HTLV-1 抗体の陽性率は、どの出生年代で見てもこの間ほぼ一定に推移し、HCV でのそれと好対照をなした。

以上から、①HCV 陽性通知は全体として過去 5 年間の献血者における HCV キャリア率の低下に大きく寄与したこと、②その効果は 1963 年～76 年の若い世代では小さいか、ほとんど見られなかったこと、③1996 年頃には下げ止まり、陽性通知による HCV キャリア率の低下効果はほぼ出尽くしていることがわかった。

これまでの repeat donor の追跡調査で、陽性通知を受けた後も献血行動を継続する者の存在が明らかになっており、今後はこれらの者の献血の動機の把握と、効果的な陽性通知方法のあり方の検討が必要であると考える。

### 研究発表

#### 論文発表

1. Tanaka H, Tsukuma H. Hepatitis C virus. In J. Tooze (eds.) Cancer Surveys Vol33: Infections and Human Cancer. 1999 COLD SPRINGER LABORATORY PRESS. New York (in press).
2. Tanaka H, Tsukuma H, Hori Y, et al. The risk of Hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. J. Epidemiol.; 1998; 8, 292-296.

図 2-1 ~ 2-2  
を 1 頁、図 2-3  
~ 2-4  
を 1 頁  
使 っ て

3. Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, et al. Hepatitis C virus 1b(II) infection and development of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma : a case-control study in Japan. *J. Epidemiol.*; 1998; 8, 244-249.
4. 田中英夫, 津熊秀明, 中出亮 他. わが国の慢性肝疾患、肝癌患者の行方－C型肝炎ウイルス感染者から見た現状と将来－. *医学と薬学* 1999 (印刷中)

表1-1. 対象者の属性\*

診療科	男 (%)	女 (%)	計 (%)
消化器	25 ( 45.5 )	9 ( 26.5 )	34 ( 38.2 )
呼吸器	2 ( 3.6 )	2 ( 5.9 )	4 ( 4.5 )
心血管	7 ( 12.7 )	3 ( 8.8 )	10 ( 11.2 )
脳外科	3 ( 5.5 )	2 ( 5.9 )	5 ( 5.6 )
整形	7 ( 12.7 )	3 ( 8.8 )	10 ( 11.2 )
婦人科	0 ( 0.0 )	11 ( 32.4 )	11 ( 12.4 )
泌尿器	2 ( 3.6 )	1 ( 2.9 )	3 ( 3.4 )
乳房	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )
耳鼻咽喉	9 ( 16.4 )	3 ( 8.8 )	12 ( 13.5 )
その他	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )
合計	55 ( 100.0 )	34 ( 100.0 )	89 ( 100.0 )
平均年齢 (SD)	62.8 ( 12.5 )	56.0 ( 13.6 )	60.2 ( 13.4 )
平均輸血 本数 (SD)	5.3 ( 3.8 )	4.2 ( 2.9 )	4.9 ( 3.5 )

\*1997年8月19日～98年9月5日に大阪府立成人病センターで手術時に輸血を受けた者  
( ) 内は標準偏差

表1-2. 輸血本数と輸血後肝炎発生率 (新基準) との関係

輸血本数	輸血後肝炎発生率
1～5本	0.0% ( 0/ 62 )
6～10	0.0 ( 0/ 17 )
11～20	0.0 ( 0/ 10 )
21以上	0.0 ( 0/ 0 )
計	0.0 ( 0/ 89 )

1997年8月19日～98年9月5日に大阪府立成人病センターで手術時に輸血を受けた者

表1-3. これまでの輸血後肝炎発生率との比較

期 間	観察数	平均輸血 本数	発生数 (%)		
			疑 診	確 診	疑診+確診
1986～87年 <sup>1)</sup>	394	8.6 U	26 ( 6.6 )	37 ( 9.4 )	63 ( 16.0 )
1990～91年 <sup>2)</sup>	213	7.2	13 ( 6.1 )	9 ( 4.2 )	22 ( 10.3 )
1992～93年 <sup>3)</sup>	209	8.8	7 ( 3.3 )	0 ( 0.0 )	7 ( 3.3 )
1994～95年 <sup>4)</sup>	92	8.6	2 ( 2.2 )	0 ( 0.0 )	2 ( 2.2 )
1995～96年 <sup>5)</sup>	93	7.0	0 ( 0.0 )	1 ( 1.1 )	1 ( 1.1 )
1996～97年 <sup>6)</sup>	86	7.0	1 ( 1.2 )	0 ( 0.0 )	1 ( 1.2 )
1997～98年 <sup>7)</sup>	89	4.9	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )
(再掲) 1992～98年	569	7.7		1 ( 0.18 )	

<sup>1)</sup> HCV抗体スクリーニング導入前

<sup>2)</sup> HCV抗体 (C100-3抗体) によるスクリーニングを実施

<sup>3)</sup> 2nd PHA法によるHCV抗体スクリーニング導入

<sup>4)</sup> 1994年10月～95年5月に手術時に輸血を受けた者

<sup>5)</sup> 1995年10月～96年8月に手術時に輸血を受けた者

<sup>6)</sup> 1996年9月～97年8月に手術時に輸血を受けた者

<sup>7)</sup> 1997年8月19日～98年9月5日に手術時に輸血を受けた者

表2-1. 男 HCV抗体陽性率 (2の12乗以上) または (2の5乗以上かつGPT異常値)

		1992.2~12月	1993.1~12月	1994.1~12月	1995.1~12月	1996.1~12月	1997.1~12月
1933年~37年生まれ	率	2.87	2.33	1.33	0.97	0.78	1.09
1938年~42年生まれ	率	1.37	1.11	0.72	0.42	0.31	0.27
1943年~47年生まれ	率	1.16	0.84	0.51	0.44	0.32	0.27
1948年~52年生まれ	率	1.01	0.70	0.49	0.37	0.24	0.34
1953年~57年生まれ	率	0.74	0.68	0.48	0.35	0.27	0.23
1958年~62年生まれ	率	0.76	0.69	0.52	0.46	0.27	0.23
1963年~67年生まれ	率	0.43	0.40	0.44	0.30	0.28	0.29
1968年~72年生まれ	率	0.19	0.23	0.20	0.16	0.16	0.16
1973年~76年生まれ	率	0.07	0.08	0.07	0.08	0.07	0.08
1933年~76年生まれ	n数	207,953	207,144	187,318	186,595	168,108	161,942
	陽性数	1,620	1,293	805	597	410	404
	率	0.78	0.62	0.43	0.32	0.24	0.25

表2-2. 女 HCV抗体陽性率 (2の12乗以上) または (2の5乗以上かつGPT異常値)

		1992.2~6月	1993.1~6月	1994.1~12月	1995.1~12月	1996.1~12月	1997.1~12月
1933年~37年生まれ	率	2.52	2.12	1.25	0.91	0.79	0.63
1938年~42年生まれ	率	1.73	1.55	0.77	0.76	0.47	0.46
1943年~47年生まれ	率	1.18	1.19	0.70	0.49	0.36	0.29
1948年~52年生まれ	率	0.81	0.81	0.52	0.39	0.38	0.34
1953年~57年生まれ	率	0.64	0.61	0.44	0.34	0.24	0.20
1958年~62年生まれ	率	0.48	0.52	0.37	0.34	0.20	0.22
1963年~67年生まれ	率	0.27	0.37	0.24	0.21	0.12	0.18
1968年~72年生まれ	率	0.10	0.14	0.07	0.06	0.05	0.06
1973年~76年生まれ	率	0.08	0.08	0.05	0.05	0.05	0.04
1933年~76年生まれ	n数	151,565	155,001	136,817	142,695	133,983	126,458
	陽性数	1,002	940	460	380	268	241
	率	0.66	0.61	0.34	0.27	0.20	0.19

表2-3. 男 HTLV-1抗体陽性率 (2の4乗以上)

		1992.2~12月	1993.1~12月	1994.1~12月	1995.1~12月	1996.1~12月	1997.1~12月
1933年~37年生まれ	率	1.74	1.72	1.69	1.36	1.37	1.53
1938年~42年生まれ	率	1.46	1.53	1.30	1.26	1.08	1.31
1943年~47年生まれ	率	1.40	1.41	1.41	1.30	1.28	1.20
1948年~52年生まれ	率	1.39	1.22	1.25	1.15	1.10	1.14
1953年~57年生まれ	率	1.21	1.15	1.10	1.03	1.09	1.00
1958年~62年生まれ	率	0.76	0.78	0.73	0.69	0.67	0.64
1963年~67年生まれ	率	0.47	0.42	0.48	0.47	0.47	0.42
1968年~72年生まれ	率	0.43	0.40	0.40	0.41	0.40	0.29
1973年~76年生まれ	率	0.23	0.31	0.25	0.22	0.21	0.21
1933年~76年生まれ	n数	207,953	207,144	187,318	186,595	168,108	161,942
	陽性数	1,859	1,773	1,519	1,383	1,217	1,128
	率	0.89	0.86	0.81	0.74	0.72	0.70

表2-4. 女 HTLV-1抗体陽性率 (2の4乗以上)

		1992.2~12月	1993.1~12月	1994.1~12月	1995.1~12月	1996.1~12月	1997.1~12月
1933年~37年生まれ	率	3.13	2.99	2.77	2.32	2.64	2.79
1938年~42年生まれ	率	2.37	2.32	2.33	2.18	2.36	2.09
1943年~47年生まれ	率	2.24	2.14	2.16	1.91	2.07	1.97
1948年~52年生まれ	率	1.86	1.89	1.82	1.71	1.56	1.68
1953年~57年生まれ	率	1.52	1.50	1.49	1.40	1.50	1.29
1958年~62年生まれ	率	1.25	1.02	1.03	0.93	0.96	0.97
1963年~67年生まれ	率	0.60	0.57	0.65	0.49	0.52	0.48
1968年~72年生まれ	率	0.35	0.41	0.37	0.40	0.37	0.36
1973年~76年生まれ	率	0.29	0.33	0.27	0.33	0.25	0.21
1933年~76年生まれ	n数	151,565	155,001	136,817	142,695	133,983	126,458
	陽性数	1,820	1,755	1,438	1,348	1,295	1,187
	率	1.20	1.13	1.05	0.94	0.97	0.94

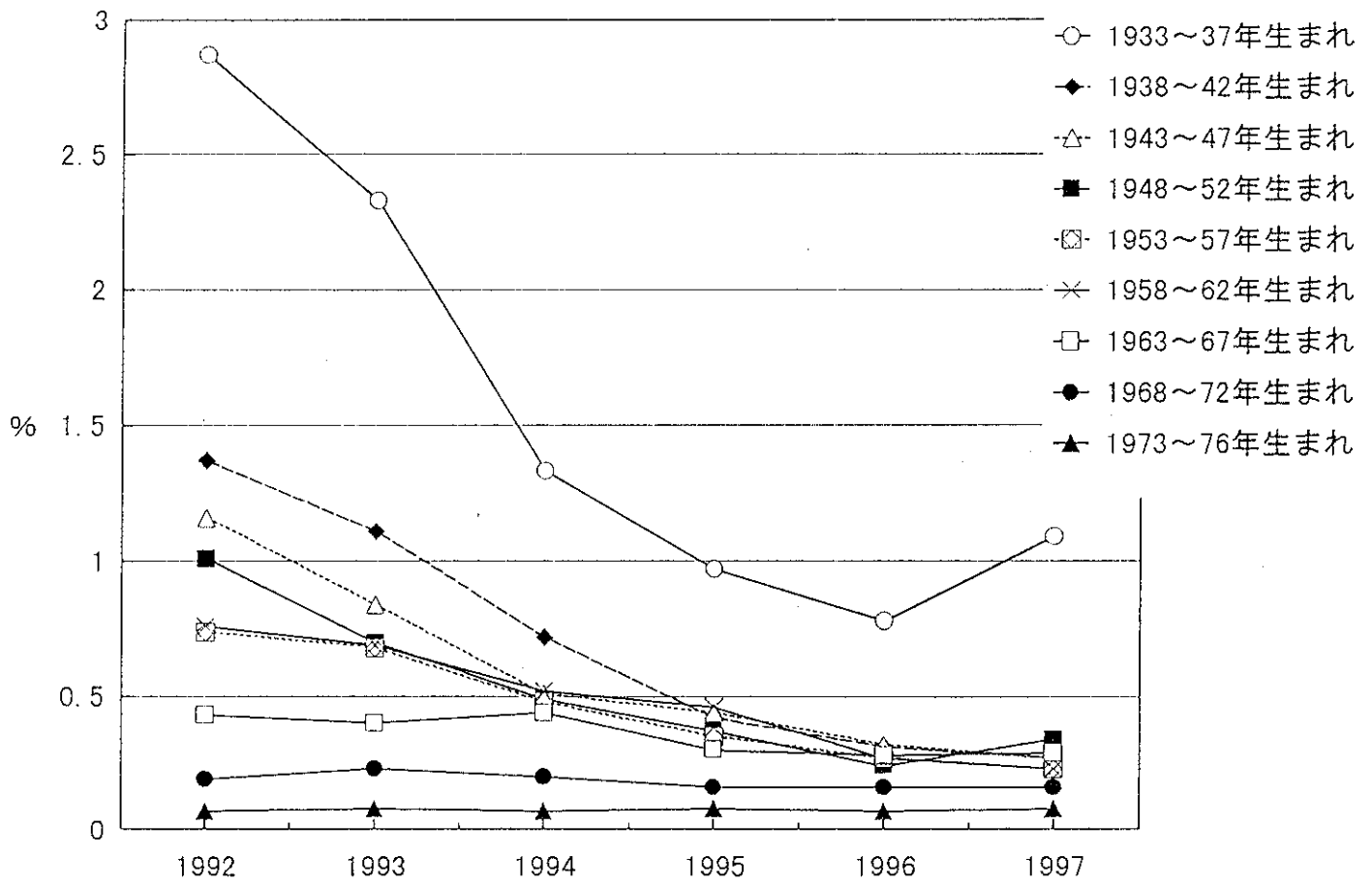


図2-1. 出生年代別に見た、HCV陽性通知基準を満たした者の割合の推移 男

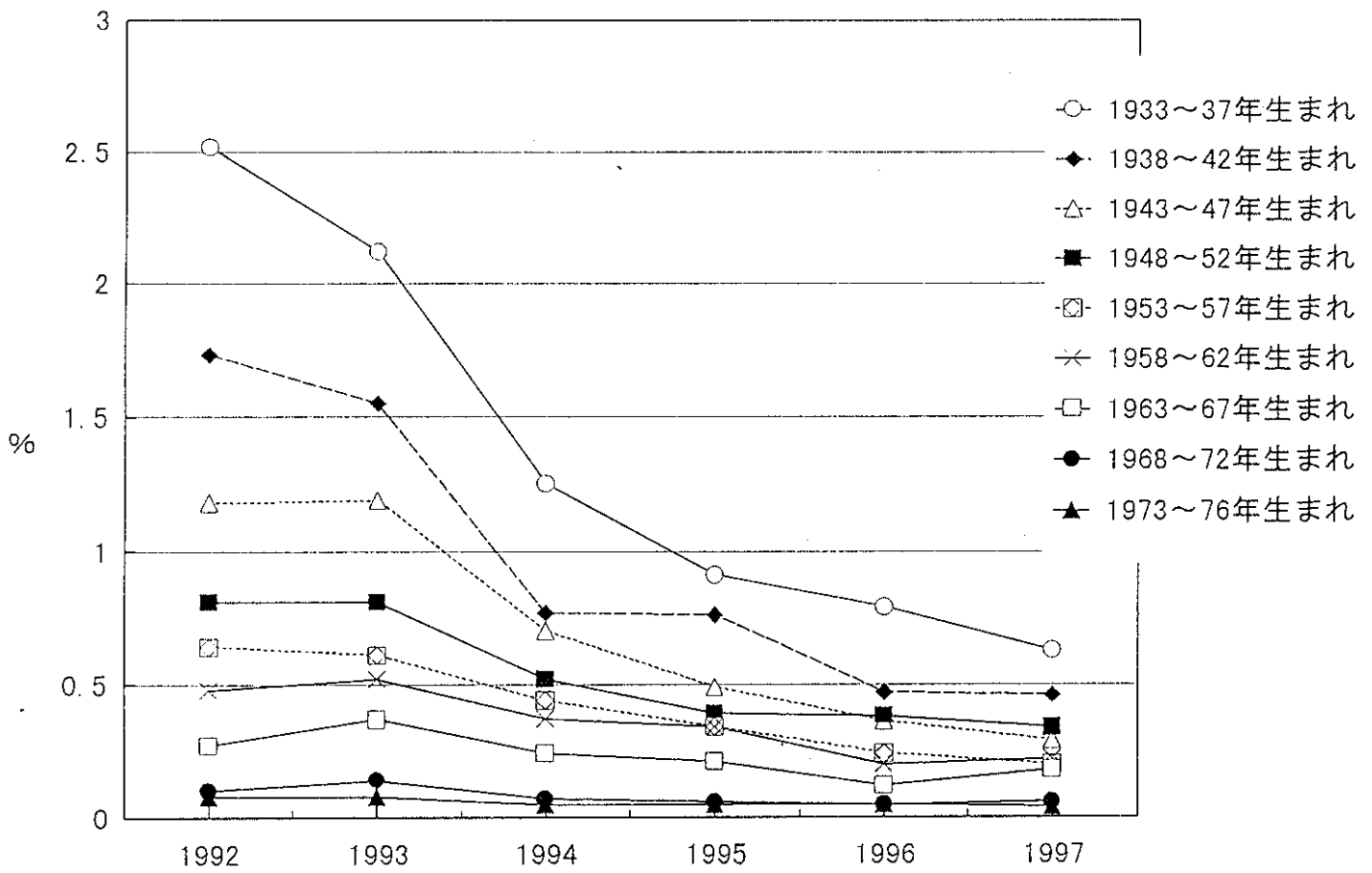


図2-2. 出生年代別に見た、HCV陽性通知基準を満たした者の割合の推移 女



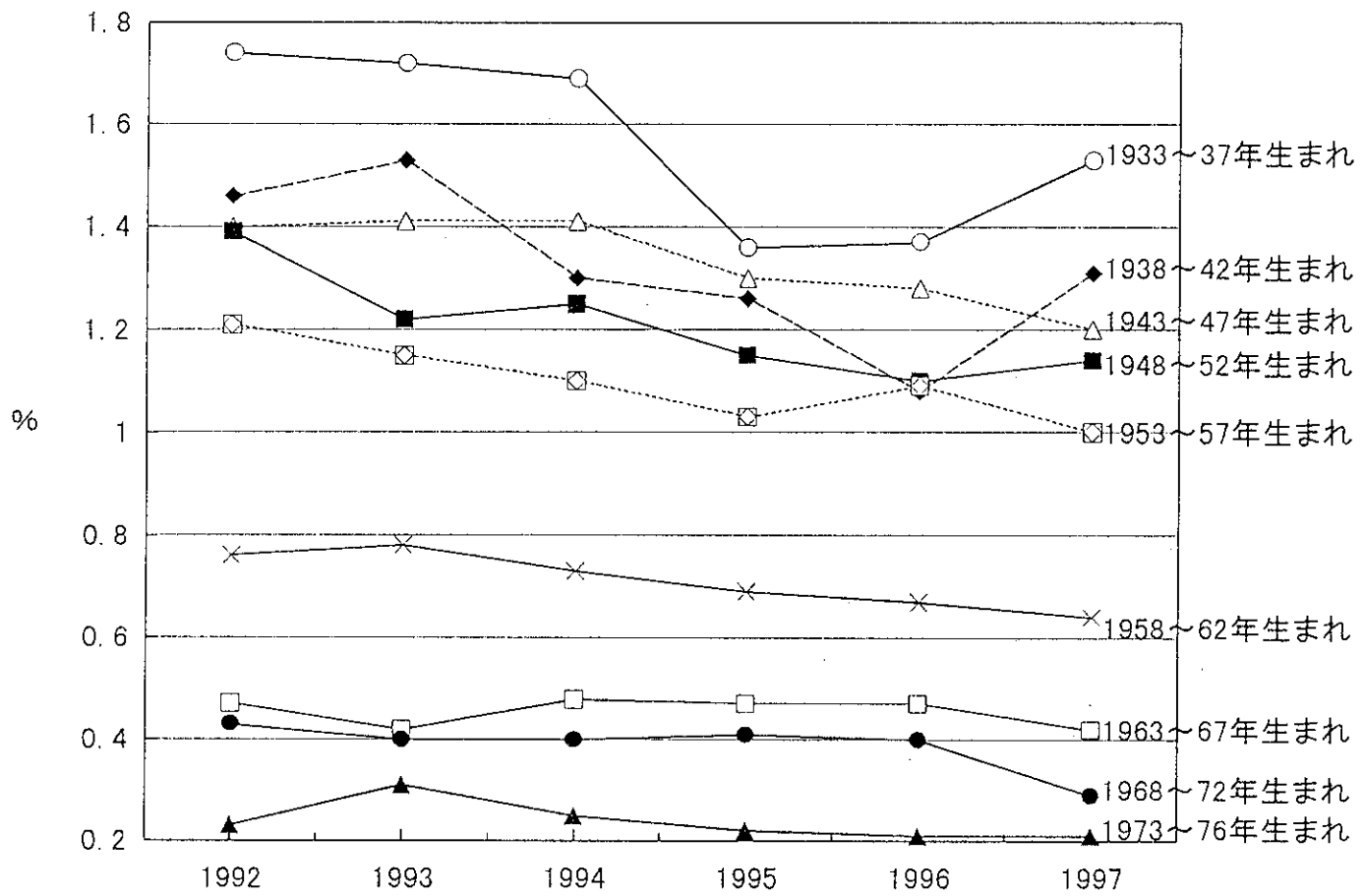


図2-3. 出生年代別にみた、HTLV-1抗体陽性 ( $2^4$ 以上) 率の推移 男

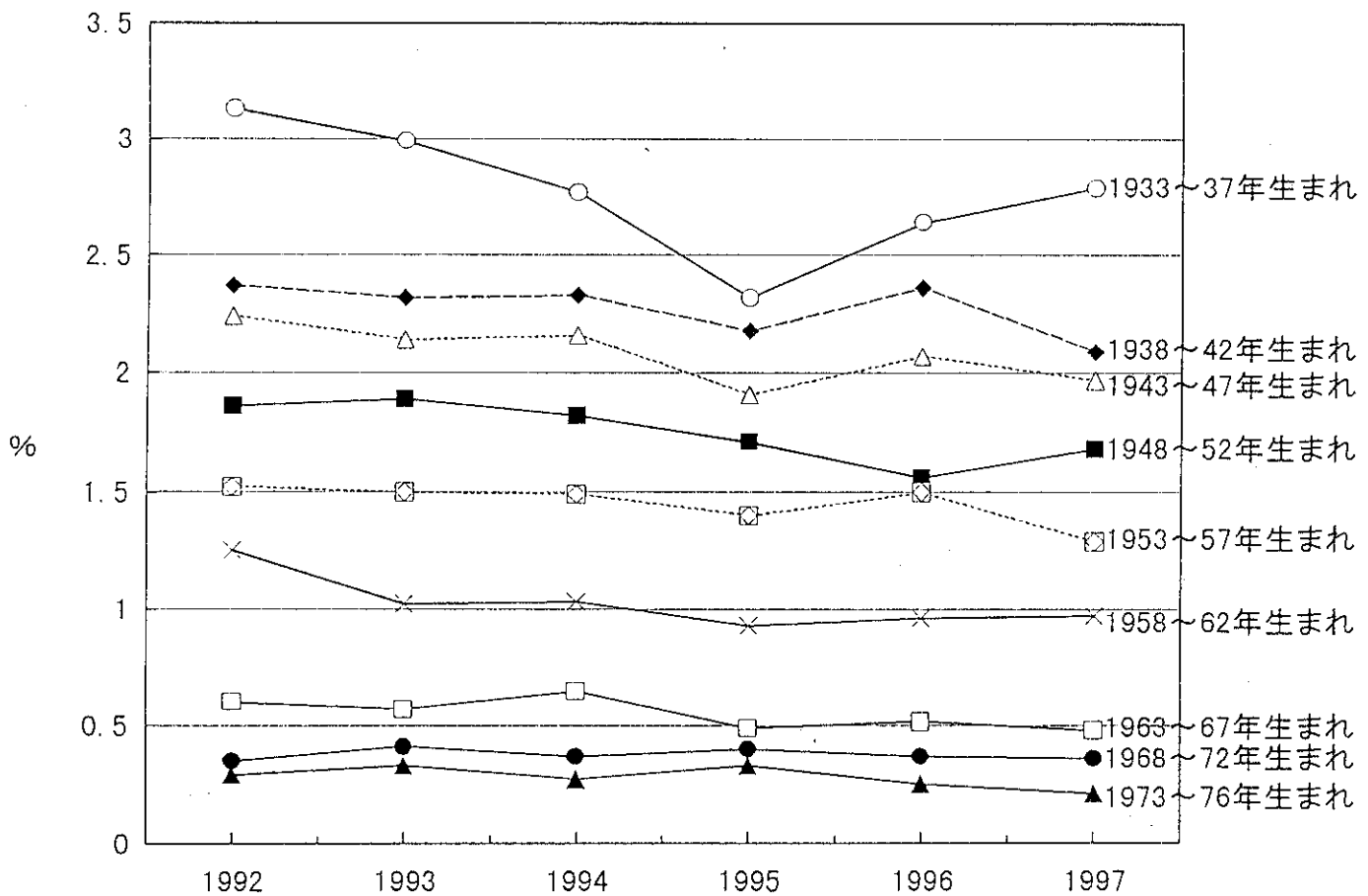


図2-4. 出生年代別にみた、HTLV-1抗体陽性 ( $2^4$ 以上) 率の推移 女

1998年度  
分担研究班報告書

当院外科における輸血後肝炎の発生調査

分担研究者

国立国際医療センター

外科 田村 潤

研究協力者

外科 枝元 良広

国立感染症研究所

感染病理部 阿部 賢治

研究要旨：1998年度輸血受血者における肝炎の発生を検索することを目的とした。昨年度外科入院患者中輸血を受けた症例は156例でそのうち輸血後経過を観察可能であった77例(49.3%)に対して肝機能の観察を行った。この77例中輸血後肝炎診断基準を満たしたものはなかったが、一時的な肝機能異常を認めたものは男性4例、女性1例の計5例であった。これら77例の輸血前および輸血後一ヶ月の受血者血清を保存し、肝機能異常を認めた5例に対して血清中HBV-DNA、HCV-RNA、HGV-RNA、TTV-DNAの検索を行った。男性4例は輸血前より血清TTV-DNA陽性であった。輸血後に陽性化した肝炎ウイルス遺伝子はなかった。女性1例は、輸血後陽性化した肝炎ウイルス遺伝子はなかった。これら5症例の輸血本数は平均3.6本(2-7本)であった。

献血者感染症スクリーニングにて輸血後肝炎の発生率は以前に比し激減したことは確かであるが、昨年度(1997年)分血清において輸血後肝機能異常者2名に輸血後TTV-DNAの陽転化を認めたものの、健常者での血清TTV-DNA陽性率は非常に高く、今年度の輸血後肝機能異常症例でも、80%が輸血前よりTTV-DNA陽性であった。新型肝炎ウイルスとして発見されたTTVであるが、まだその病態に関しては不明なことが多く、肝炎の発症に関与するか今回の検討では明らかでない。

今後その病態を解明する上でも輸血前受血者血清及び輸血後の定期的な血清保存は重要であり継続していくべきであると考えられた。

## 研究目的

- I 1998 年度輸血後肝炎発生頻度
- II 輸血後肝炎報告例因果関係分類
- III 輸血後肝炎の検索

### I 1998 年度輸血後肝炎発生頻度

#### 研究対象

- ① 1998 年度の外科入院患者の輸血例 156 例中追跡可能であった 76 例を対象とした。輸血前肝障害のない、肝疾患を除いた症例であった。性別は男性 51 名、女性 25 名であった。肝炎の診断は 1996 年 3 月の輸血後肝炎診断基準によった。
- ② 輸血前抗 HCV 抗体測定にはイムチェック F-HCV C50Ab (国際試薬) を、HBs 抗原測定にはエスプライン HBsAg (富士レビオ) を、HBs 抗原抗体価測定はアキシム EIA キット (ダイナボット) を使用した。
- ③ 肝炎ウイルス遺伝子は、HCV-RNA (5'UTR)、HGV-RNA (5'UTR)、HBV-DNA (X 領域)、TTV-DNA (5'-末端) にプライマーを設定し測定した。
- ④ 受血者の追跡は、輸血前血清及び輸血後一ヶ月の血清を保存し、可能な限り二週間、二、三、六ヶ月後の血清も保存した。肝機能測定は、輸血後一週毎に一ヶ月行った。それ以降は外来受診時とした。

#### 結果

1998 年度輸血症例は 156 例であった。輸血

数は 1547 単位、960 本で、平均 9.9 単位、6.15 本であった。血清保存及び肝機能を確認し得た追跡症例は 76 例であった。輸血後肝炎と判定された症例はなかったが、判定基準を満たさない輸血後一過性の肝障害を認めたものが 5 例あった。(表 1)

### II 輸血後肝炎報告例因果関係分類

前年度報告に追加した因果関係分類は表 2 に示した。

1998 年度輸血後肝炎は認めなかった。

### III 輸血後肝炎の検索

#### 対象例

1998 年度に輸血後追跡可能であった 76 症例中輸血後 ALT の上昇を認めた 5 例について輸血前後約 1 ヶ月の保存血清に関して肝炎ウイルスの検討を行った。

#### 結果

男性 4 名、女性 1 名の 5 名であった。これらの輸血後肝炎の判定基準を満たすものはなかった。輸血本数は 2 本から 7 本で、平均 3.6 本であった。5 例の内男性の 4 例は輸血前血清中の TTV-DNA は陽性であった。また内 1 例は、HGV-RNA も陽性であった。女性の 1 例は、輸血後陽性となった肝炎ウイルス遺伝子はなかった。

表 1

1998 年度輸血後肝炎發生頻度

	5本以下	5-10本	11-20本	21-	合計
輸血症例数	109	22	16	9	156
追跡症例数	51	13	7	5	76
一過性肝障害	4	1	0	0	5

