

平成11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11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11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）、迫史朗（長崎大学医学部心臓血管外科助手）、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：輸血後肝炎に主眼を置き輸血に伴う感染症の発生頻度や予防対策について研究した。

平成11年（1999年）の輸血後肝炎の発生数は15例（班員10施設、検索数1077例）、発生率1.4%で昨年より0.6%高かった。全て非B非Cでこのうちの2例はTTV関連のものと考えられた。残りの13例については原因を解析中である。

日赤では平成11年10月より正式にHBV、HCV、HIVの献血者スクリーニングにおいて原料血漿ミニプールNATを開始した。平成11年中に全国の医療機関から輸血による感染として日赤に寄せられた報告症例数は全部で109例（HBV:44、HCV:64、HIV:1）であった。このうちの92例が解析可能であり、精査の結果、輸血血液が原因であろうと判断されたのはHBVの5例のみであった。またミニプールNAT陽性血液の遡及調査などによって22例（HBV:15、HCV:5、HIV:2）感染例が報告された。これら計27例（HBV:20、HCV:5、HIV:2）の原因血液は大部分がwindow期の採血によるものと推定された。

TTVについてはウイルス学的な解析は進んでいるが肝炎との関連については今だに必ずしも明確ではない。TTVの出現と肝機能異常とが一致し、しかも献血者血液のTTV-DNAと患者のそれとが一致している症例も報告されたが、一方では健常者にも高率にTTVが検出され、またALT上昇との関連性がないことも今回報告されており今後の臨床例での解析が待たれる。このような状況下に、国立感染症研究所でTTVの抗TTV抗体検出系（ELISA法）が開発されたことは、これまでPCR法に頼らざるを得なかったTTVの臨床例での解析に大いに役立つのではと期待される。

肝炎以外の感染症について、本邦で始めて輸血を介して感染したバベシア症が報告されたことが注目された。今後何らかの対応策を求められることは必須である。今回、班員2施設で輸血後患者のHIVの追跡調査を行った。幸いにもHIVは検出されなかったが、今後はもっと多くの医療施設が輸血後のHIV感染追跡に関心を持つべきであると考えられる。

これらの報告以外に、その他の感染症や輸血後感染症のスクリーニング以外の予防対策についての研究が報告された。輸血と非ホジキンリンパ腫との関係については現在のところ、明らかな関係は認められず、来年度以降に結論は持ち越された。

A. 研究目的

本研究の目的は輸血に起因する感染症を明らかにしそれを出来るだけ削減及至は根絶することである。

そのために本研究班は本年度も輸血後肝炎を中心として輸血後感染症の発生調査とその原因の解明を可能な限り行った。

また、1999年10月から輸血後感染症の防止対策として原料血漿ミニプール(500検体)NATが献血者のHBV、HCV、HIVスクリーニングに正式に採用された。班員施設の1つである日赤中央血液センターではその効果を明らかにするために、全国の医療機関から日赤に寄せられた自発感染症報告例とNAT陽性血の遡及調査の解析を本年も行った。

更に今なお議論の多いTTウイルス(TTV)と肝炎との関係を明らかにする目的でTTVの病態を検討した。またこのTTVの検査にあたっては今なおPCR法に頼らざるを得ない現状を打破するために簡便な免疫学的検査法(ELISA法)の開発を目指した。この他にも肝炎以外の輸血後感染症を調査したり輸血療法の前後調査や輸血と悪性リンパ腫との関係を明らかにするためにアンケート調査を行った。

B. 研究方法

本研究班の統一的テーマである輸血後肝炎の調査に当たっては、輸血症例は輸血後、少なくとも3ヵ月の追跡調査を行い、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)を基にして診断を下した。肝炎判明後の解析のために追跡症例の輸血前後の血清と使用した献血者血漿を出来るだけ冷凍保存した。

この他の個々の班員の研究テーマとその研究方法については分担研究報告書を参照されたい。なお当班の研究に当たっては、日赤血液センターの協力が不可欠であり、班員の多くは地域の日赤血液センターと協力し合い、互いに情報を交換している。

C. 研究結果と考察

1. 輸血後肝炎発生数

1) 班員施設における発生数

輸血後肝炎の発生、追跡調査に携わっている班員10施設における、1999年の輸血症例における検索症例数は1077例で、この中から15

例(1.4%)の肝炎発症を認めた。昨年の発生率(0.8%)に比較し0.6%高い発生率であった。現在のところ全例が非B非Cで、うち2例がTTV関連の肝炎、残りの13例は未知の肝炎ウイルスも視野に入れて検討中である(表1)。

輸血後肝炎の発生調査を行って来た班員施設(10施設)の調査結果をまとめたのが表2である。HCV抗体スクリーニング検査法が採用されてから輸血後肝炎は減少し、特に第2世代PHA-2スクリーニング検査開始後、C型肝炎は発生率0.10%以下とHCV抗体未実行時に比較し著明に減少しており、第2世代のHCV抗体スクリーニングがC型肝炎の発生の抑制に大いに有効であったことが分かる。

献血者の肝炎ウイルススクリーニング法の改良の度毎に輸血後肝炎は減少しているのが分かるがそれでも今なお、非B非C型肝炎が認められることに注目したい。従って輸血後肝炎の追跡は今後も続ける必要があると考える。

2) 日赤における輸血後HBV、HCV感染の調査

日赤ではwindow期の献血血液などによるHBV、HCV、HIVなどの感染予防のために、1997年11月より原料血液(500人分ミニプール血漿)についてウイルス核酸増幅検査(ミニプールNAT)を試行してきたが、1999年10月から本格的にこれを導入した。班員組織の1つである日赤中央血液センターでは全国から寄せられた肝炎発生などの輸血副作用報告の解析をした。その結果、今年全国から寄せられた輸血後肝炎の自発報告症例は108例(HBV:44例、HCV:64例)であった。このうち解析可能例は91例(HBV:37例、HCV:54例)であり、精査の結果、輸血との因果関係の高かったのはHBVの5例のみで、HCVについては因果関係が低いと判断された。

また、ミニプールNAT陽性血液の遡及調査などによって20例(HBV:15例、HCV:5例)の感染(肝炎)例が確認された。両者で計25例と昨年(29例)よりやや少なかった。これがNATの効果によるものかどうかの判断にはもう少し観察が必要であると考え。また25例の大多数がwindow期の献血血液がその原因となっていると推定された。これらの調査から推定した輸血によるHBV、HCVの感染頻度はそれぞれ約6万輸血患者に1例、24万輸血患者に1例と推定された。これらの結果から田所班員はHBVはHCVに比

べて増殖速度が遅くwindow期中のウイルス量が少ないため、ミニプールNATにおいても検出しにくい献血血液が存在するものと考えており、NAT検査開始後と言えども引き続き輸血後感染症の監視を継続してゆくことが必要であると主張している。また、新たな感染を防止してゆくためには遡及調査への積極的な対応の他に、国に対して公衆衛生学的な安全対策並びに不幸にして感染者となった患者への救済制度の導入なども必要なのではないかと提案している。

2. 輸血によるTTV感染と肝炎の関連について

発見当初は肝炎ウイルスとされていたTTVはその後の研究により肝炎との関連が疑問視されて来ている面もある。清澤班員は献血者および輸血前後で経過観察された患者(NIHに於ける症例)とボランティア献血者についてTTV-DNAを検出し肝炎との関連について検討した。その結果、TTV-DNAは献血者で7.5%、患者の輸血前の血清中では11.0%と高率に陽性であった。TTVの新規感染は、非輸血患者で4.7%、輸血患者で26.4%に認められ($P<0.0001$)、感染率は輸血量に正比例($P<0.0001$)していた。また非A~E型肝炎13例での新規感染率(23.2%)は輸血後非肝炎例(21.8%)、C型肝炎例(40.0%)の率に比べて有意差はなかった。以上の結果よりTTVは輸血により感染すること、22年に渡る長期ウイルス血症例も見られることから慢性持続感染を起こすことは証明されたが、健常者にも高率にTTVが検出され、またALTとの関連性がないことよりTTVが肝炎に関係していることを示唆するような結果は得られなかったと結論づけている。

しかしながら、藤井班員の報告にもあるように輸血後肝炎発症例の中には、患者血液と輸血用血液からTTV-DNAが検出されしかもGenotype:1b型で一致しているような症例もある。従ってTTVは肝機能異常に何らかの影響を与えていることは確かであろうが、このTTVが果して肝炎の真の原因ウイルスかどうかは更なる検討が必要であろう。

3. TTV ORF1蛋白質を用いたTTV血清診断法の開発とその臨床応用

松浦班員はTTV遺伝子(TA278クローン)のうち構造蛋白質領域と推定されるORF1

を組み込んだバキュロウイルスを作成し、昆虫細胞でTTV蛋白質を高度に発現させた。次いで部分精製したORF1蛋白質を抗原として簡便な抗TTV抗体検出系を開発した。この検出法を用いて現在、健常者、肝炎患者などの抗TTV抗体を測定している。菊地班員はこの方法で献血者血漿や入院患者、肝炎患者の抗TTV抗体の検出を試み、肝炎例においてはTTV-DNAと比較検討した。その結果、TTV-DNA出現後に抗TTV抗体が検出された症例も見られたが両者間に一定の関係は認められず現在再検討中である。ELISA法の臨床応用にあたってはもっと多くの臨床例で検討する必要がある。

4. 肝炎以外の輸血後感染症について

1) HIVについて

輸血症例においては輸血後にはHIV抗体を検査することが望ましいとされているが現在のところ一般の医療機関では必ずしも施行されているとは限らない。

小西班牙員と藤井班員は輸血後にHIV抗体を測定し、輸血に伴うHIV感染のモニターを行った。小西班牙員244例、藤井班員84例の追跡調査では幸いにもHIV抗体陽性例は認められなかった。しかし、田所班員の報告によればミニプールNAT陽性血の遡及調査によってHIV2例(感染頻度60万分の1)の感染例が確認され、これらの原因としてwindow期の輸血血液が推定されるとしている。また1999年には全国(特に首都圏)でのHIV感染の献血者数が過去最高になったこともあり、輸血後にHIV感染の有無を追跡調査することは輸血後に関わる医療機関の責務であると考えられる。

2) バベシア感染症について

田所班員は輸血が原因となったバベシア感染症の本邦第1例目を報告した。人畜感染症の1つであるバベシア症は赤血球内寄生原虫(*Babesia microti*)で、マダニによって媒介され、ネズミなどからは高率に検出されるがヒトへの感染は稀であるとされて来た。今回、原因となったと考えられた献血者には、海外渡航歴や野外活動など感染を疑わせる行動が全くなく感染経路は不明で

あった。従って他にも同様な感染者の存在も予想されることから、疫学的調査など何らかの対応策が必須であると考えられる。

3) その他の感染症(HTLV-1, Parvovirus B19, 熱帯熱マラリア, Chlamidia pneumoniae等の感染)について

稲葉班員はHTLV-1, Parvovirus B19感染についても追跡調査しているが、HTLV-1について今年の300名の追跡症例からは陽転者が検出されず、過去の成績からみても現行の改良型PA法がすぐれたスクリーニング法であることを示唆している。Parvovirus B19に関しても、去年は輸血中の2本にParvovirus B19が含まれていたが本年は皆無であったと報告している。また、稲葉班員は海外の勤務地で輸血を受け、帰国してから熱帯熱マラリアを発症し重症化した症例を経験し、日本人の海外渡航者や行動範囲も増大していることから、輸血に伴う感染症であるマラリア等についても輸血業務に携わる者は知識を習得しておくべきであると警鐘を鳴らしている。

小西班員は動脈硬化症を感染症として捉えた場合の病原体として、最近注目されているChlamidia pneumoniae(CPn)について検討した。その結果CPnの血中抗体価の動向から梗塞や動脈瘤の発症や外科的処置によってCPnが血中に流出する可能性と輸血を介して感染する可能性があることを明らかにした。実際には献血者の年齢構成から考えると感染の機会は少ないと考えられるが、今後の追跡が注目される。

溝口班員は昨年度以来、非ホジキンリンパ腫やAML患者において、輸血との関係について明らかにすべく全国規模のアンケート調査を行い、本年もこれらの病気の発症にウイルスが関与しているか否かを検討したがまだ結論は出ていない。今後も更に詳細な統計学的な処理を加えて検討する予定である。

5. 輸血後感染症に対する献血者スクリーニング以外の予防対策

輸血後感染症の予防対策は何も献血者のスクリーニングばかりとは限らない。

田中班員はHCV陽性献血者の減少効果を知るために、HCV抗体陽性者への献血自粛要請通知後の献血自粛効果について調査した。その結果、男女とも複数回献血者は初回献血者に比較して1/6から1/3の低い陽性通知該当者割合であったこと、また、複数回献血者における陽性通知該当者割合は年々低下していることから、その効果が確認されたとしている。その上で職場検診など献血の場以外でHCV抗体を検査する機会が増せば陽性通知該当者割合は更に低下し輸血による感染の機会が減るであろうと報告している。前田班員は更に一歩進めて血液製剤の使用量を減少させて輸血後感染症を予防すべく、血液製剤の使用状況と予後調査を通して輸血療法の評価を行い、その結果を提供することにより院内での血液製剤の不適切な使用を減少し得たと述べている。これからは貴重な医療資源である血液製剤の無駄な使用を避け、同時に輸血後の感染も防ぐためにはこのようにEBMに基づいた教育も感染予防の重要な手段であると考えられる。

D. 結論

献血者スクリーニングにNATが導入された現在、肝炎やHIV感染は今後更に減少するものと考えられる。しかし、NATの導入後であってもHBV, HCV, HIVなどのwindow期採血による感染があり得ること、TTVとHGVと肝炎との関係がまだ未解決であること、更にはこれらのウイルス感染以外にも輸血で感染する可能性のあるパペシア感染症等の新たな感染症が出現したことなどから、今後も輸血後感染症の追跡調査は必須であると考えられる。

E. 研究発表

1) 論文発表

菊地 秀：HCV, 臨床と研究76：1260-1266, 1999

菊地 秀：わが国における輸血後肝炎の発生状況とその対策 Medical Practice 16: 1435-1439, 1999

表1 輸血後肝炎の発症数（平成11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)	24	5	12	2	43
国立国際医療センター (消化器・一般外科)	45	14	13	14	86
東京女子医科大輸血部 (循環器科)	31 (1)	46	58 (3) 1※	33 (1)	168 (6)
国立療養所東京病院 (呼吸器消化器外科)	17	12	14	10	53
国立金沢病院臨床検査科 (全科)	91 (1※)	14	14	1	120 (1)
兵庫県リハビリテーションセンター (整形外科)	58	1	2	0	61
九州大学医学部輸血部 (全科)	143 (2)	42 (2)	44	40 (3)	269 (7)
国立長崎中央病院 (心臓血管外科)	28	39 (1)	52	24	143 (1)
長崎大学医学部 (心臓血管外科)	32	22	16	16	86
大阪府立成人病センター (1月～9月)	33	12	3	0	48
計	502 (4)	207 (3)	228 (4)	140 (4)	1077 (15) 1.39%

() は肝炎症例数
※は TTV (+)

表2. 国内各地の輸血後肝炎発生数

(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)

施設名	期間	追跡 症例数	輸血後肝炎			発生数(発生率)
			B型	非A非B型		
				C型	非B非C型	
1	1963~1970	1079	361 (33.5%)			361 (33.5%)
1, 2	1971~1972	649	23 (3.5%)	56 (8.6%)		79 (12.2%)
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9*	1973~1989	7692	22 (0.3%)	1054 (14.8%)		1076 (14.0%)
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 8, 9, 10*	1990~1991	1600	0	8 (0.5%)	34 (2.1%)**	42 (2.6%)
	1992~1999	8346	0	6 (0.07%)	65 (0.8%)	71 (0.9%)

* 一部施設で期間不足あり ** 3施設にてC型不明を含む

施設名 1. 国立療養所東京病院外科, 消化器科 2. 国立仙台病院外科 3. 国立国際医療センター外科
 4. 兵庫県立総合リハビリテーションセンター附属中央病院整形外科 5. 九州大学医学部附属病院全科
 6. 長崎大学医学部附属病院胸部外科 7. 国立長崎中央病院胸部外科 8. 国立金沢病院全科
 9. 大阪府立成人病センター消化器外科 10. 東京女子医大循環器外科

備考1. 輸血後肝炎の診断基準(年代毎に下記の基準による)

- 1) 1965: 血清肝炎判定基準
(血清肝炎の診断並びに予防に関する研究班)
- 2) 1985: 輸血後非A非B型肝炎の診断基準
(厚生省肝炎連絡協議会)
- 3) 1996: 輸血後肝炎の診断基準
(厚生省肝炎連絡協議会)

備考2. 1972. 4 HBs-Ag 検査開始

- 1989.11 HCV-Ab, HBc-Ab 検査開始
- 1992. 2 第2世代 HCV-Ab 検査開始
- 1999.10 NAT開始

備考3. 輸血後3ヵ月以上肝機能追跡し

肝炎例はなるべく確診例を採用した

平成 11 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
- 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の調査
- 清澤 研道 輸血による TTV 感染と肝炎との関連に関する研究
- 小西 奎子 輸血後感染症—肝炎と HIV の感染モニター及び Chlamidia pneumoniae の感染の可能性—
- 迫 史朗 体外循環手術症例における輸血後肝炎調査
- 瀧本 眞 輸血後肝炎の発症状況と複数回献血者の感染症マーカー陽性率
- 田所 憲治 輸血後感染症の現状 —1999—
- 田中 英夫 1) 輸血後肝炎発生頻度の推移（大阪）
2) HCV 抗体陽性者への献血自粛要請通知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 国立長崎中央病院心臓血管外科領域に於ける輸血後肝炎の発生状況の血清学的調査
- 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 ORF1 蛋白質を用いた血清診断法
- 菊地 秀 1) 当科における輸血後肝炎の発生状況
2) 血液製剤供給側からみた東北地区における輸血後感染症調査（1998.10-1999.12）
3) 臨床例における抗 TTV-IgG 抗体（ELISA 法）検出の試み
- 前田 平生 輸血療法の有用性と短期・長期予後に関する研究〔Ⅱ〕—2 年間（97 年度，99 年度）の比較検討—
- 溝口 秀昭 輸血と非ホジキンリンパ腫発症に関する研究

平成11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

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 中田 弘、藤井フサ子、
二宗みのり、宮下典子
（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）

厚生科学研究（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）

平成十一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：中田弘、藤井フサ子、二宗みのり、宮下典子（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

第二世代HCVスクリーニングが導入された1992年以降1999年まで（8年間）に約3000名の輸血を受けた患者を追跡した。これらの患者のうちHCV抗体が陽転した患者は5名(0.16%)であった。このうち1名は輸血後200日以上経過して陽転しており、輸血との因果関係は明らかではなかった。したがって、HCV抗体スクリーニングによっても4/2988（0.13%）のC型肝炎発生率であった。1998年後半から1999年末までにALT値に基づく肝炎判定基準では確診となった症例を9例発見した。これらの患者はいずれもB、C型肝炎ウイルスマーカーは陽転しておらず、手術後の循環不全、悪性血液疾患、固形腫瘍などで虚血性肝障害あるいは化学療法による薬剤性肝障害として従来の基準では輸血後肝炎からは除外されるものばかりであった。しかし、今後はHGVとTTVという新しい肝炎ウイルスをチェックする必要があると思われる。

B型肝炎に関しては追跡期間中2名の輸血後肝炎を検出した。両者ともウインドウ期感染が疑われた。核酸検査の導入によって肝炎発生がどのくらい抑えられるか、当面追跡が肝要である。

HTLV-1感染については1990年の改良型PA法の導入以降は1995年に1名の陽転者を経験して以後陽転者は検出されていない。この陽転者は輸血との因果関係を同定できなかった。現在までの追跡者は約5000名となり、PA凝集法によるスクリーニング効果は陽転率0.25%となった。

これら以外の輸血感染症としてparvovirus B19を2例経験したが、いずれも抗体保有者がrecipientとなったため、臨床症状やviremiaは認められなかった。

1999年に海外勤務中に交通事故に遭遇し現地（ナイロビ）で輸血を受けた40日後、日本に帰国後、熱帯熱マラリアに罹患していたことが判明した患者を経験した。我が国の医師はマラリアについての知識も経験もなく、我々の経験した症例のように重症化してしまうまで診断が遅れることがある。キニーネ製剤の投与によって急速に改善した経過から見て予防投与さえ受けておれば何の症状も来すことはなかったと考えられる。本研究班を通じて海外での輸血についても指導警告を行うべきと考える。

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を3%台に減少させた。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8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ィンドウ期でのHIV感染が発生した。昨年からNAT検査が導入されさらに安全性は向上すると思われるが、導入に至る試験段階でこれまで見落とされていたHBV、HCVのウィンドウ期感染の存在が明らかにされた。新たに輸血感染が明らかになってきたHGV、TTV、Parvovirus B19、なども関心を集めるようになってきている。ここでは、HBV、HCVおよびHTLV-1についての追跡結果およびそれ以外の輸血感染症の経験について報告する。

B. 研究目的

- 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) 上記以外の輸血感染症の検出

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（平成2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

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) その他の感染追跡調査の対象

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、輸血を原因とした上記以外の感染症が疑われた症例を調査した。

D. 研究方法

1. 輸血後肝炎の追跡

- 1) 受血者の登録

九大病院の受血者について輸血部に交差適合試験の申し込みが出た時点で仮登録を行う。翌日使用された血液成分が確認された時点で正式患者登録を行い、年初からの通し番号を付与する。

- 2) 受血者輸血前血清の保存

交差試験の残り血清に、それぞれ通し番号を付与し、アジ化ナトリウム（0.2%）を防腐剤として添加した後、4℃で冷蔵保存した。

- 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が医療情報部ホストコンピュータに登録され、生化学検査データとリンクされる。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最初一ヶ月間は二週ごと、以後半年は一ヶ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) TTVおよびHGVの測定

肝炎確診の血清についてTTV-DNA、HGV-RNAを外注検査で施行予定である。

* 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型肝炎確診とした。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のものについては追跡して確認できるまでは確診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おり、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、富士レジオ社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(富士レジオ社)による確認を行った。

3. その他の感染の追跡

1) HBV、HCV、HTLV-1、HIV、Parvovirus B19などが陽性の血液が供給されたとの連絡を受けた場合、患者追跡をprospectiveに行った。

2) 病棟から、輸血感染の疑いのある患者についての情報が得られたものについて追跡を行った。

E. 結果

a) 輸血後肝炎の追跡

1. C型肝炎(表-1,2、図-1)

92年から99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、2988名の追跡を行った。これらの患者の中でHCV抗体陽転者は4名(0.13%)であった。今年度ALT値から肝炎確診となった患者は9例であった(表-3)。これらの患者は全例、昨年までは、手術に伴う虚血性肝障害あるいは、化学療法による薬剤性肝障害として除外したものであった。HGVおよびTTVが発見されたことから、核酸検査が完了するまでは肝炎疑いとして取り扱った。

2. B型肝炎

今年度はHBVが陽性の血液を輸血された患者はい

なかった。

HBVについてはこれまで、

1. 1996年に1例s-ALTが1000を越える症例(再生不良性貧血、男性、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(MA)1本が輸血された症例(80才、女性、心不全、HCVキャリア)は一過性に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、遅れてHBs抗原も陰性化した。

3. 輸血後肝障害:

われわれが追跡の対象としている患者群は悪性腫瘍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。従来の肝炎診断基準で疑診となるものが、268名(8.96%)に見られた。これらの患者で輸血された単位数別の発症率は5本以下134/1840、7.3%、6-10本41/493、8.3%、11-20本48/346、13.9%、20本以上45/309、14.6%で若干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。これらの症例については今後、可能な限り、HGV、TTVなどの解析を行う予定である。

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4,966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) 上記以外の輸血感染症について

1. 昨年は献血血液中に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。その後の追跡で風邪様症状は見られていない。また、本年度は陽性血の混入の連絡はなかった。

2. 海外勤務中に交通事故に遭遇し輸血を受けた40日後、日本に帰国して熱帯熱マラリアに罹患していたことが判明した患者を経験した。入院当初、全く診断できずに症状が悪化し、ICUで人工呼吸・血液透析を受けるようになって初めて診断ができた。キニーネ製剤の投与によって急速に改善した。(病歴・図-2)

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後、現在までに約3000名の追跡を行った。この中で確実にHCV感染と診断できたものは4例(0.13%)のみであった。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と言えよう。しかしながら、新たに導入された核酸検査の結果から、従来約5万本に1本HBV陽性血が、20万本に1本HCV陽性血が混入していたことが明らかにされた。今後、核酸検査導入によっても尚、ウインドウ期感染を0にできるのかできないのかの検討がなされるであろう。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た。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つ地道な追跡とが重要である。そのためには全国の病院からの副作用報告システムの構築が重要である。同時にそれぞれの施設で、輸血後患者血清保存を確実にやる必要がある。現状では各病院の自主的な努力に依存するのみであり、経済的支援がないので多くの施設に協力を求めるには困難が伴う。輸血後HIV検査が保険で承認されたことは、血清保存に伴う費用の一部が保険で認められたとも解釈でき大変好ましいことである。われわれの追跡法は術後感染症、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約10%に存在する。しかし、HCV以外の未発見の肝炎ウイルスが存在するのであれば、これらの

集団にこそ含まれているはずであり今後HGV、TTVなどの解析を続けたい。又、日本人の行動範囲が世界中に拡大しているためマラリアのように国内に見られない疾患の対策も必要と考えられた。ことに我が国の医師はマラリアについての知識も経験もなく、我々の経験した症例のように生死に関わるまで重症化してしまうことがある。キニーネ製剤の投与によって急速に改善した経過から見て予防投与さえ受けておれば何の症状も来すことはなかったと考えられる。本研究班を通じて海外での輸血についても指導警告を行うべきと考える。最後に英国を中心に問題となっているnew variant Creutzfeldt-Jacob disease (nv-CJD)の問題が残されている。全ての血液製剤から白血球を除去するという動きが見られているが対費用効果から見て大きな問題である。

G. 結論

1. 輸血後肝炎

第二世代HCV抗体スクリーニング開始後の受血者2998名の追跡の結果、HCV抗体陽転者は4名(0.13%)であった。HBVについては昨年度1名の急性肝炎例を報告して以降、抗原の陽転者を認めていない。

2. HTLV-1感染症

HTLV-1については昨年度報告以降、抗体陽転者を認めていない。

3. その他の感染症

海外で輸血を受けた日本に帰国後、熱帯熱マラリアを発病した症例を経験した。

H. 研究発表

1) Inaba S, Okochi K, Sato H, Fukada K, Kinukawa H, Nakata H, Kinjyo K, Fujii F, Maeda Y: Efficacy of donor screening for HTLV-1 and natural history of transfusion-transmitted infection. *Transfusion* 1999;39(10):1104-10.

2) 稲葉頌一: 輸血後感染症について. *総合臨床*, 47(10): 2658-2664, 1998.

2. 学会発表 なし

病歴

マラリア患者の臨床経過

《症例》YN, 58歳男性

《現病歴》

10月11日、アフリカにて交通事故に遭遇した。両側肋骨多発骨折、両側血気胸、左肩甲骨骨折のためナイロビの病院に収容された。意識状態はGCSで6程度であった。血気胸に対し手術を施行され、その際に6Lの輸血を行われた（詳しい日時は不明）。また、crush syndromeによると思われる急性腎不全をきたしたため血液透析が行われた。その後、意識状態はGCSで12まで回復したが、血気胸の再発のために再手術が行われた。術後に敗血症を起した。

11月15日に詳しいいきさつは不明であるが、ナイロビの病院から、パリのアメリカンホスピタルに転院となった。入院時のHbは11.4であった。入院中輸血を行ったかは不明。発熱を認めたため抗生物質で治療を受け、日本に向けての出発時には熱はなくなり、抗生物質も中止できた。

11月21日に九州大学附属病院総合診療部に入院、入院時、意識は3・3・9度方式で20～30であった。バイタルサインは体温が36.5℃、Hbは12.1であり、入院時現症では肝脾腫を認めなかった。

入院後、37℃を少し越える程度の発熱は認めたものの高熱となることはなかった。11月27日に38度を超える発熱を認めた。胸部レントグンの所見から肺炎が疑われ、抗生物質の投与を開始した。28日の検尿では尿潜血を認めなかった。29日にはDICスコアが5となったため、DICと診断し、FOYの投与を開始した。12月1日には精神不穏状態となり、意識レベルは低下傾向であった。検尿で原潜血3+の所見が得られ、Hbは前日に比べ2.7g/dl減少していた。輸血を2単位行ったにもかかわらず12月2日にはHb5.7g/dlまで低下した。また、呼吸状態も悪化傾向にあった。12月8日には収縮期血圧が80～90mmHgと低下傾向を示したため敗血症性ショックと診断した。呼吸状態も悪かったため（nasalカニューラでの酸素投与下でPaO₂ 59.8mmHg）、循環・呼吸管理目的でICUに入室となった。これまでの熱型は弛張熱であり、周期性は認められなかった。

ICU入室後、数時間でマラリアの診断がつき治療薬（グルコン酸キニーネ、アーテスネート座薬を福岡市立こども病1完・感染症センターから取り寄せた。ギムザ染色標本での直接鏡検での結果、マラリアの赤血球への寄生率は11%であった。症例報告の文献から、治療により急性腎不全に陥ることがわかっていたため、また、入室時より高カリウム血症であり、治療によりさらに高カリウム血症が増悪することも考えられたため、CHDFを2台あらかじめ導入した。高カリウム血症に対して、グルコース・インスリン療法、イオン交換樹脂の注腸も行った。マラリアに対する治療はグルコン酸キニーネ500mgの静脈内持続点滴とアーテスネート座薬200mgの挿入で行った。グルコン酸キニーネ500mgの投与を合計7回、アーテスネート座薬200mg投与を合計5回行った。赤血球感染率はほぼ0となった。治療は4日間行った。治療を開始した翌日にはCHDFを1台にでき、9日目（12月16日）にCHDFから離脱することができた。それ以降、治療を中止しても発熱、溶血、ビリルビンの上昇など再発を疑わせるような所見は見られなかった。しかし、生殖母体はICU退室時も存在していた。

また、マラリアとの因果関係は不明であったが6日目（12月13日）に下血を認め、大腸ファイバーにて肛門輪より2～3cmの所から拍動性の出血を認め、ガーゼの挿肛、クリッピングでの止血を試みたがその後も間歇的な出血を認めたため、13日目（12月20日）に肛門鏡下に4針縫合した。その後は出血を認めていない。

表1：肝炎追跡者集計（年次別）

92年 肝炎追跡 11才以上 325名

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		218	44	36	27	325
総本数		604	327	534	958	2423
平均本数		2.77	7.43	14.83	35.48	7.46
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
s-ALT 上昇者	平均本数	2.85	8.00	12.67	34.60	11.33
陰性者	人数	205	40	33	22	300
	本数	567	295	496	785	2143
	平均本数	2.77	7.38	15.03	35.68	7.14

93年 肝炎追跡 11才以上 378名

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		259	54	29	36	378
総本数		614	404	433	1655	3106
平均本数		2.37	7.48	14.93	45.97	8.22
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
s-ALT 上昇者	平均本数	2.29	7.55	15.33	70.00	10.59
陰性者	人数	231	43	23	32	329
	本数	550	321	341	1375	2587
	平均本数	2.38	7.47	14.83	42.97	7.86

94年 肝炎追跡 11才以上 401名

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		300	44	30	27	401
総本数		742	329	455	857	2383
平均本数		2.47	7.48	15.17	31.74	5.94
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
s-ALT 上昇者	平均本数	1.56	7.00	15.50	33.67	5.78
陰性者	人数	274	42	28	24	368
	本数	700	315	424	756	2195
	平均本数	2.55	7.50	15.14	31.50	5.96

95年 肝炎追跡 11才以上 361名

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		199	74	43	45	361
総本数		557	544	616	1383	3100
平均本数		2.80	7.35	14.33	30.73	8.59
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
s-ALT 上昇者	平均本数	2.55	6.86	14.86	27.63	10.10
陰性者	人数	176	67	36	37	316
	本数	498	496	512	1162	2668
	平均本数	2.83	7.40	14.22	31.41	8.44

96年 肝炎追跡 11才以上 462名 (+1名)

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		251	87	66	58	462
総本数		644	662	954	1869	4129
平均本数		2.57	7.61	14.45	32.22	8.94
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
s-ALT 上昇者	平均本数	2.58	7.13	15.50	30.88	11.09
陰性者	人数	232	79	58	50	419
	本数	595	605	830	1622	3652
	平均本数	2.56	7.66	14.31	32.44	8.72

97年 肝炎追跡 11才以上 419名

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		248	88	47	36	419
総本数		693	649	645	1169	3156
平均本数		2.79	7.38	13.72	32.47	7.53
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
s-ALT 上昇者	平均本数	2.00	0.00	11.00	46.00	10.14
陰性者	人数	244	87	46	35	412
	本数	685	643	634	1123	3085
	平均本数	2.81	7.39	13.78	32.09	7.49

98年 肝炎追跡 11才以上 373名 (+1名)

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		222	60	51	40	373
総本数		257	448	729	1045	2479
平均本数		1.16	7.47	14.29	26.13	6.65
確診者	人数	0	0	0	2	2
	本数	0	0	0	46	46
	平均本数	0.00	0.00	0.00	23.00	23.00
疑診者	人数	9	2	9	5	25
	本数	26	15	94	76	211
s-ALT 上昇者	平均本数	2.89	7.50	10.44	15.20	8.44
陰性者	人数	213	58	42	33	346
	本数	231	433	635	923	2222
	平均本数	1.08	7.47	15.12	27.97	6.42

99年 肝炎追跡 11才以上 269名 (+40名)

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		143	42	44	40	269
総本数		396	329	628	1166	2519
平均本数		2.77	7.83	14.27	29.15	9.36
確診者	人数	2	2	0	3	7
	本数	6	12	0	83	101
	平均本数	3.00	6.00	0.00	27.67	14.43
疑診者	人数	16	7	12	11	46
	本数	55	57	180	286	578
s-ALT 上昇者	平均本数	3.44	8.14	15.00	26.00	12.57
陰性者	人数	125	33	32	26	216
	本数	335	260	448	797	1840
	平均本数	2.68	7.88	14.00	30.65	8.52

表2：肝炎追跡者集計（合計）

合計 肝炎追跡 11才以上 2988名（+42名）

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		1840	493	346	309	2988
総本数		4507	3692	4994	10102	23295
平均本数		2.45	7.49	14.43	32.69	7.80
確診者	人数	6	3	0	5	14
	本数	17	20	0	129	166
	平均本数	2.83	6.67	0.00	25.80	11.86
疑診者	人数	134	41	48	45	268
	本数	329	304	674	1430	2737
	平均本数	2.46	7.41	14.04	31.78	10.21
陰性者	人数	1700	449	298	259	2706
	本数	4461	3368	4320	8543	20392
	平均本数	2.62	7.50	14.50	32.98	7.54

Pt. No	Diagnosis	Age	Sex	Transfused blood component	s-ALT peaks
1	ALL	23	M	MAP 40, FFP 8, PC 74	multi
2	Aortic valve stenosis	61	M	MAP 13, FFP 4, PC 7	2
3	IHD	43	M	MAP 19, FFP 9, PC 4	3
4	Osteosarcoma	22	M	MAP 3	multi
5	MM	55	M	MAP 32, PC 44	multi
6	Rectal Ca., Ileus	79	M	MAP 4	2
7	Esophageal Ca.	68	M	MAP 6	3
8	FH	59	M	FFP 92	4
9	CML	18	F	MAP 25, PC 65	multi

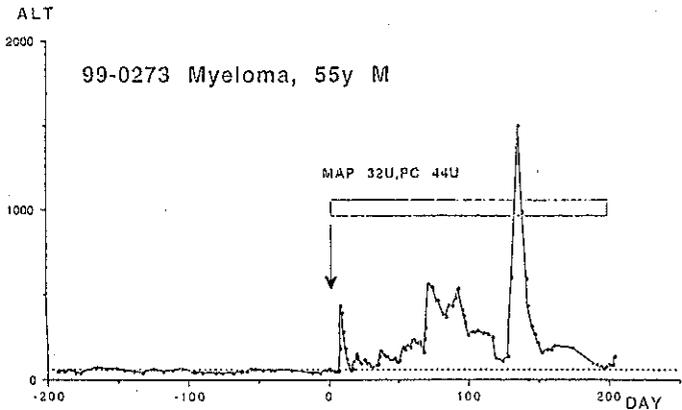
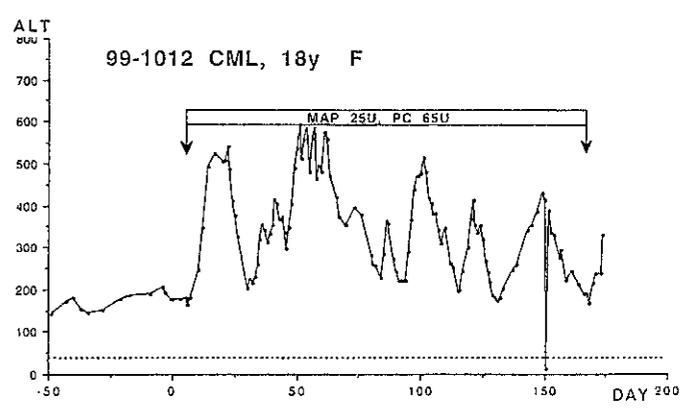
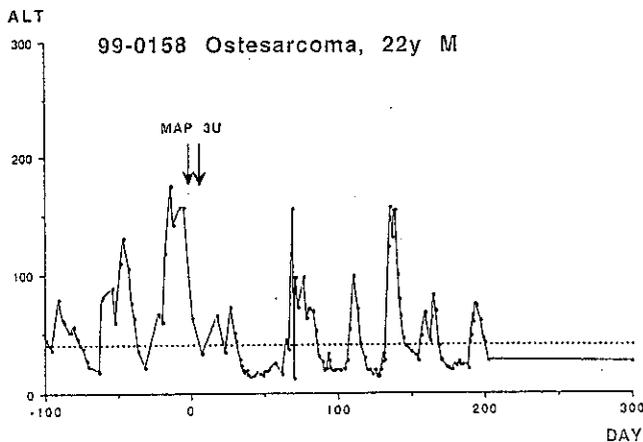
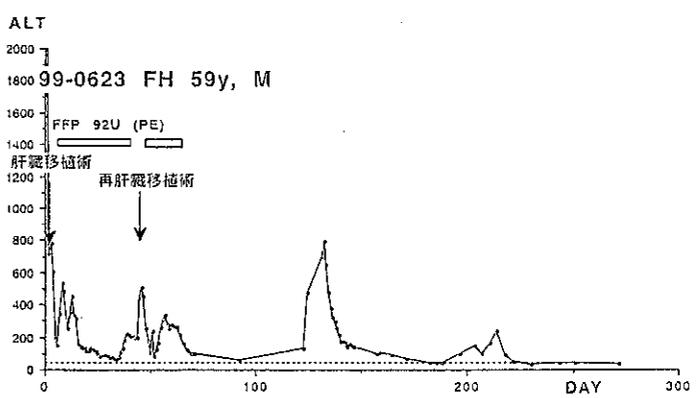
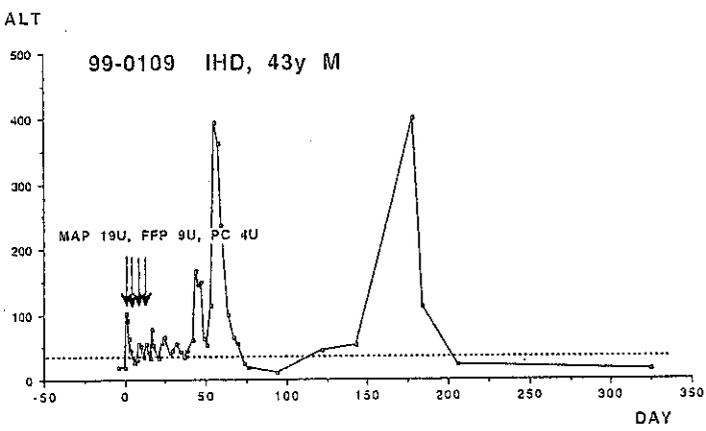
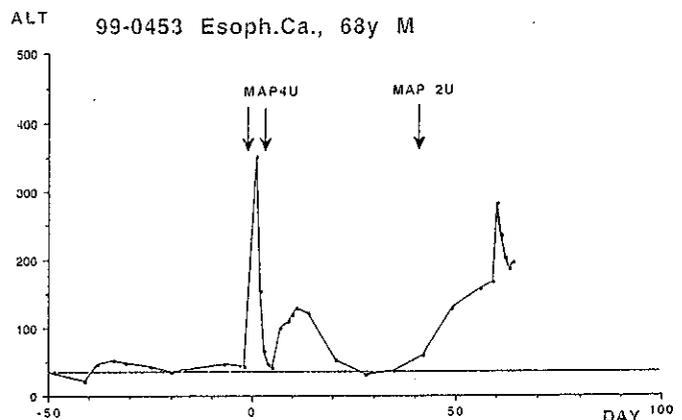
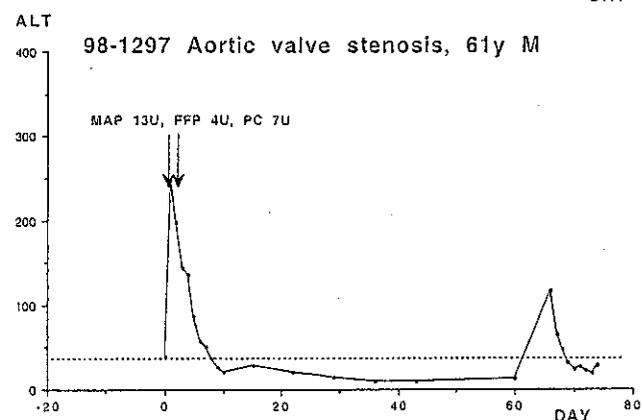
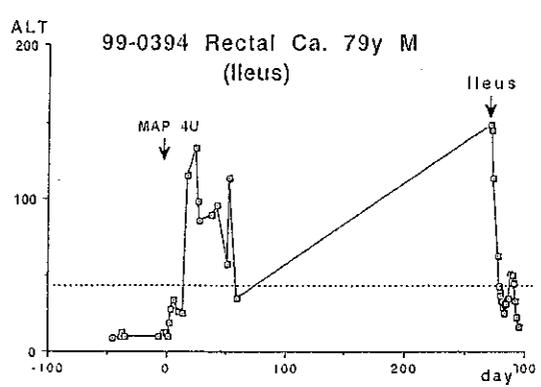
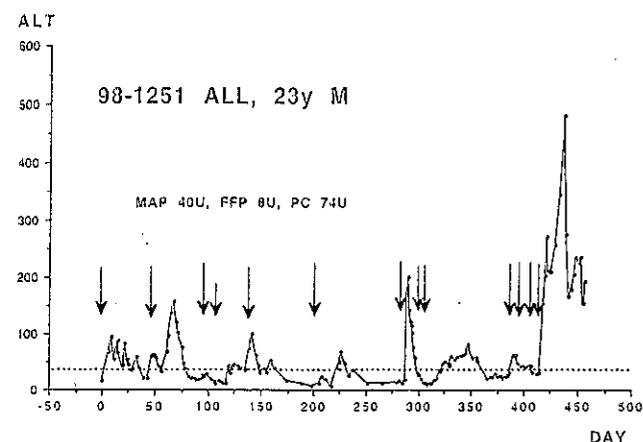


図1：肝炎確診患者（1998～1999）

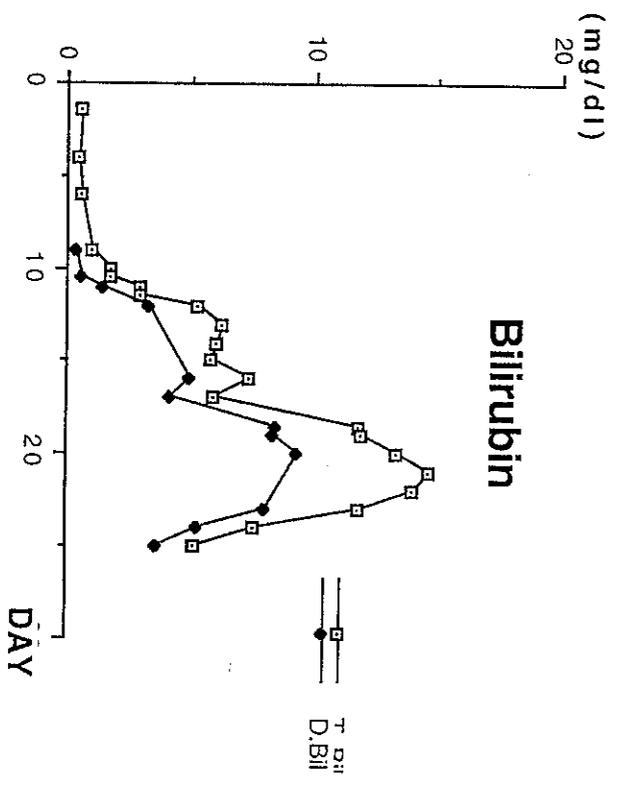
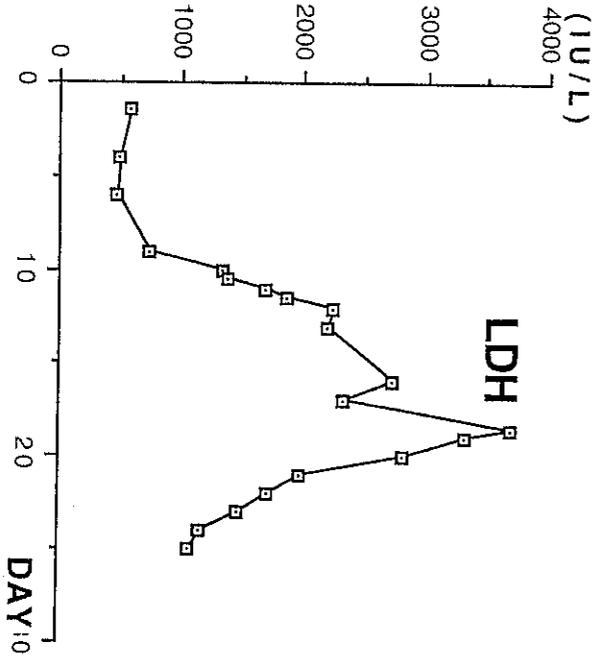
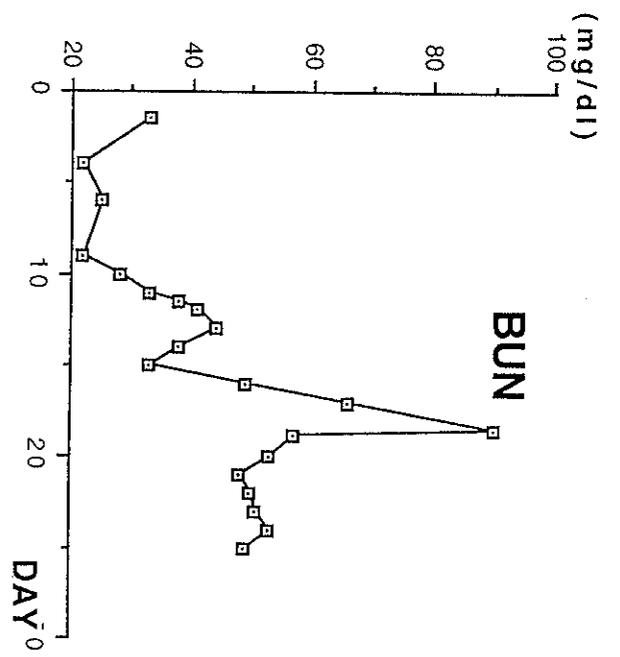
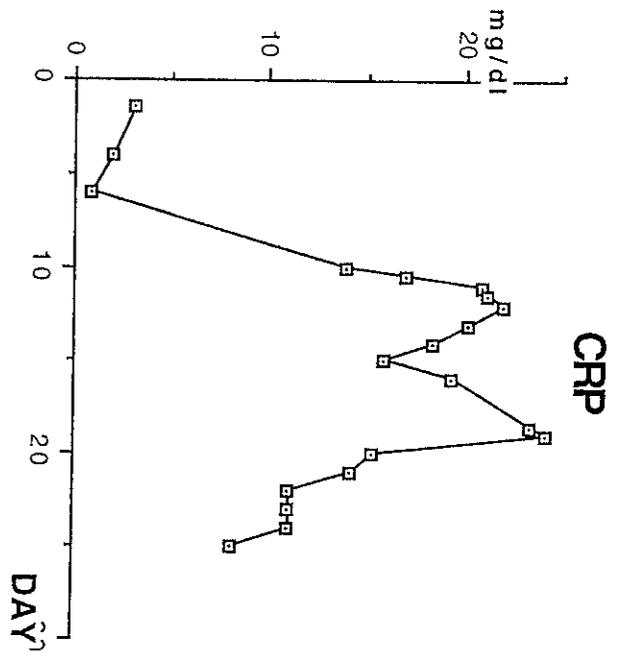


図2：マラリア患者の検査値の推移