

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

国立療養所東京病院における  
輸血後ウィルス肝炎の発症状況の調査

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）

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合事業）

分担研究報告書

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の調査

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 11 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 (0.3%) 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、1999 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 10 月から 1999 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 29 名と、経過観察中に脱落した 21 名があるが、これらは対象から除外した。脱落の理由は 15 名が死亡のため、6 名が転

院のためである。性別は男性：32 名、女性：21 名、年齢は  $61.3 \pm 14.7$  歳 (mean  $\pm$  S. D.) (26 - 90 歳)、輸血量は  $12.3 \pm 10.6$  (mean  $\pm$  S. D.) バッグ (1 - 48 バッグ)、 $17.8 \pm 15.7$  単位 (1 - 72 単位) である。また手術に伴う輸血が 41 名 (消化器外科：21 名、呼吸器外科：20 名)、それ以外の輸血が 12 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』(1996 年 3 月)に従った。

1963 年から 1998 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55%(29名)しかなく、経過中異常を呈する例が多かった。

### ②HCV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16年間で、610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321例中発症例がなく、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0.3%(1/321)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

①1999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16年間で、輸血後B型肝炎は610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321名中1名もなかった。

④その結果輸血後肝炎発症率は0.3%(1/321)と激減したが、輸血後ALTの異常を呈する例が約半数にみられ、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			供給血対策			平均輸血量 (bags)
		全症例数	B型	非A非B型 C型 非B非C型	献血制度	献血時検査 HBsAg HCVAb		
① 1963-1964	385	195 (50.6%)			売血			11
② 1965-1967	386	120 (31.1%)			売血 + 献血			13
③ 1968-1970	308	46 (14.9%)			献血 (200ml)			11
1971-1972 <sup>a)</sup>	229	41 (17.9%)	19 (8.3%)	22 ( 9.6%)				
④ 1973-1976	290	28 ( 9.7%)	6 (2.1%)	22 ( 7.6%)		SR, IES		12
1977-1983	430	75 (17.4%)	4 (0.9%)	71 (16.6%)				15
⑤ 1984-1986 <sup>b)</sup>	120	19 (15.9%)	0 -	17 (14.2%)				14
⑥ 1987-1989 <sup>b)</sup>	106	9 ( 8.5%)	0 -	6 ( 5.7%)		RPHA		10
⑦ 1990-1991	63	3 ( 4.8%)	0 -	2 ( 3.2%)			第1世代	14
⑧ 1992-1999	321	1 ( 0.3%)	0 -	0 -			第2世代	17

① 売血時代 ② 売血から献血への移行期 ③ 献血時代 ④ HbsAg (SR, IES) によるスクリーニング開始

⑤ HbsAg (RPHA) によるスクリーニング開始 ⑥ 400ml 献血、成分献血開始

⑦ 第1世代 HCVAb によるスクリーニング開始 ⑧ 第2世代 HCVAb によるスクリーニング開始

a) 厚生科学研究：追跡調査 b) 厚生科学研究：保存血漿、血清による検査

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

輸血によるTTV感染と肝炎との関連に関する研究

分担研究者 清澤研道  
（信州大学第2内科）

研究協力者 田中栄司、松本晶博  
（信州大学第2内科）

厚生科学研究費補助金（輸血後感染症に関する研究事業）  
分担研究報告書

輸血による TTV 感染と肝炎との関連に関する研究

分担研究者： 清澤研道（信州大学第2内科教授）  
研究協力者： 田中栄司、松本晶博

研究要旨

供血者および輸血前後で経過観察された患者について TT ウイルス (TTV) DNA を検出し、肝炎との関連について検討した。TTV-DNA は供血者で 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 4.7%、輸血患者 26.4%に認められた ( $p < 0.0001$ )。感染率は輸血量に正比例していた ( $p < 0.0001$ )。非 A~E 型肝炎 13 例における新規感染率 (23.2%) は輸血後非肝炎例 (21.8%)、C 型肝炎例 (40.0%) の率に比べて有意の差はなかった。TTV は HCV との重感染例において、肝炎の重症度や慢性化率に影響を与えなかった。TTV-DNA 量は ALT の動きと関連はなかった。21 例の長期観察例において 67%はウイルス血症が 6 年以内に改善したが、22 年の経過観察中ウイルス血症が持続した例も認められた。

A. 研究目的

非 A~E 型肝炎患者から同定された TT ウイルスの輸血による感染性および輸血後肝炎との関連を検討した。

B. 研究方法

1972 年から 1995 年の間に米国国立衛生研究所 (NIH) にて心臓または消化器の手術を受けた患者群およびワシントン地域のボランティア供血者の保存血清検体を用いた。研究の内容は NIH の倫理委員会で審査を受けており、また、患者および供血者からは書面にてインフォームドコンセントを得ている。対象の内訳は、ボランティアの供血者 402 名、非輸血患者 140 例、輸血後非肝炎患者 142 例、輸血後非 A~E 型肝炎患者 13 例、輸血後 C 型肝炎患者 52 例である。

TTV-DNA は 100 $\mu$ l の血清より、Okamoto らが報告したプライマー (Hepatology Res 10: 1-16, 1998)を用いて nested-PCR 法により検出した。同時に 1st PCR の産物を ELISA 法を用いて同定および定量した。HCV の判定には EIA 法 (Abbott HCV EIA 2.0, Abbott Laboratories North Chicago, IL)を用い、HCV-RNA の定量には HCV Monitor kit (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ)を使用した。

C. 研究結果

ボランティア供血者 402 名における TTV の陽性率は 7.5%と高率であった。術前の患者 347 例における TTV の陽性率は 11.0%であり、供血

者の陽性率と有意差は見られなかった。

38 例の TTV 既感染者を除く患者中、非輸血患者 127 例中 4.7%、輸血患者 182 例中 26.4%に術後 TTV の新規感染が見られた。2 群間には新規感染率に有意な差が見られた ( $P < 0.0001$ )。

輸血量と TTV の新規感染率には正の相関が見られた ( $P < 0.0001$ ) (Fig. 1.)。

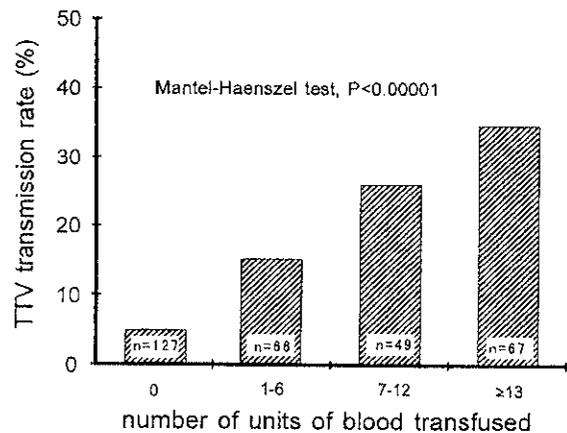


FIG 1. 輸血量と TTV 感染率との関係

Table 1. 輸血後肝炎と TTV 新規感染率

Hepatitis Outcome	n*	New TTV Infections	Mean No. Transfusions (95% CI)
No hepatitis	124	27 (21.8%) <sup>a</sup>	9.2 (7.9-10.5) <sup>d</sup>
Non-A to E hepatitis	13	3 (23.2%) <sup>b</sup>	11.0 (4.7-19.2) <sup>e</sup>
HCV hepatitis	45	18 (40.0%) <sup>c</sup>	16.9 (10.1-23.8) <sup>f</sup>
Total	182	48 (26.3%)	11.3 (9.2-13.4)

NOTE. a vs. b: Not statistically significant ( $P = 1.00$ ), a vs. c:  $P = .030$ . d vs. e vs. f:  $P = .0041$  (One-way ANOVA). d vs. f:  $P < .05$  (Duncan's test). \*Excludes 25 patients who tested TTV DNA positive before transfusion.

輸血後非 A~E 型肝炎群の輸血後の TTV の新規感染率(23.2%)は輸血後非肝炎群(21.8%)、C 型肝炎群(26.3%)に比べて特に高率ではなかった。感染率は平均輸血量 (各々 11.0, 9.2, 16.9 unit) に比例していた (Table 1.)。

非 A~E 型肝炎例において、肝炎ピーク時の平均 ALT は TTV 陽性群で 182 (100-339) IU/L、陰性群で 302 (174-537) IU/L と有意差は見られなかった。C 型肝炎合併例でも TTV 陽性群で 537 (457-646) IU/L、陰性群で 550 (417-724) IU/L と有意差は認められなかった。C 型肝炎の慢性化率も TTV 陽性群では 88.9%、陰性群では 77.8% と有意差は認められなかった (Table 2.)。

Table 2. 最高 ALT 値と TTV 感染の関係

Group	n	Peak ALT (IU/L; 95% CI.)	HCV Chronicity
Posttransfusion non-A to E hepatitis			
TTV+	3	182 (100-339) <sup>a</sup>	
TTV-	10	302 (174-537) <sup>b</sup>	
Posttransfusion HCV hepatitis			
TTV+	18	537 (457-646) <sup>c</sup>	16 (88.9%) <sup>e</sup>
TTV-	27	550 (417-724) <sup>d</sup>	21 (77.8%) <sup>f</sup>

NOTE: a vs. b vs. c vs. d:  $P = .0041$  (One-way ANOVA). a + b vs. c + d:  $P < .05$  (Duncan's test).

a vs. b: No statistically significant difference. c vs. d: No statistically significant difference.

e vs. f: No statistically significant difference (Fisher's exact test,  $P = .45$ ).

TTV および HCV の合併例 1 例の臨床経過において、ALT の動きは HCV-RNA 量と相関したが、TTV-DNA 量とは連動しなかった (Fig. 2.)。

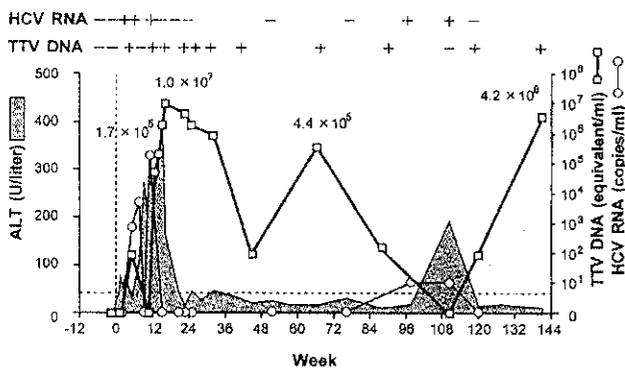


FIG. 2. Combined TTV and HCV co-infection in a subject with transfusion-associated hepatitis. The levels of ALT (shaded areas), TTV DNA (□) and HCV RNA (○) are shown plotted against the time. Qualitative results of PCR (+, virus present; -, virus absent) are shown. The horizontal dashed lines indicate the normal ALT level. The vertical dashed lines indicate the point of blood transfusion. HCV RNA and ALT levels were synchronized whereas TTV and ALT levels showed no relationship.

非 A~E 型肝炎における TTV 感染 3 症例においても TTV-DNA 量と ALT の間に強い関連は見られなかった。

21 例の TTV 陽性例中 14 例(66.7%)では 5 年以内に TTV のウイルス血症が消失していた。7

例では 6 年以上にわたってウイルス血症が持続おり、最長では 22 年間ウイルス血症の持続がみられた。

#### D. 考察

HAV, HBV, HCV, HDV そして HEV の発見により、多くの肝炎の原因が明らかになってきた。しかしながら、全ての肝炎患者を説明しきるには至っていない。1997 年に Nishizawa らが輸血後肝炎の患者血清より representational difference analysis (RDA) を用いて circovirus 様の新しいウイルスを発見し、TT virus (TTV) と命名した (Biochem Biophys Res Commun 241; 92-97, 1997.)。現在まで TTV と肝炎との関連性が検討されてきたが、その多くは両者の関連性を見出しはていない。今回我々の検討でも、輸血量と感染率が正比例することより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が見られることより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。今後さらに TTV の病原性を検討するとともに新たな肝炎の原因ウイルスを検索する必要がある。

#### E. 結論

TTV は健常者でも高率に感染が見られた。輸血で感染するが輸血を受けなかった患者群でも術後に高率に感染したことより輸血以外の感染経路も存在すると思われた。

輸血により感染した患者の 1/3 で 6 年以上の持続感染が認められた。

今回の USA での研究では TTV と非 A~E 型肝炎との関連は見られなかった。また、TTV と HCV の重感染は C 型肝炎の増悪因子とはならなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Matsumoto M, Yeo ETA, Shih WKJ, Tanaka E, Kiyosawa K, Alter HJ. Transfusion-associated TT virus infection and its relationship to liver disease. Hepatology 30 : 283-288, 1999

##### 2. 学会発表

6<sup>th</sup> International Symposium on Hepatitis C & Related Viruses Molecular Virology and Pathogenesis 1999.

## 平成11年度研究成果の刊行物一覧

刊行書籍又は雑誌名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Intervirolgy 42: 185-195, 1999. GB virus C/ Hepatitis G virus.			Kendo Kiyosawa, etc.
Hepatology Research 14:161-170, 1999 Prevalence and disease association of TT virus infection in Japanese patients with viral hepatitis.			Koji Orii, etc.
Hepatology 30: 283-288, 1999 Transfusion associated TT virus infection and its relationship to liver disease.			Akihiro Matsumoto, etc.

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

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

分担研究者 小西 奎子

（国立金沢病院 臨床検査科）

厚生科学研究費補助金（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

分担研究者：小西 奎子 国立金沢病院第 2 臨床検査科長

**研究要旨：**輸血後の患者の追跡調査を行い、肝炎と HIV 感染のモニターを行った。1999 年には 120 例中 1 例（0.8%）が肝炎と診断された（1996 年の基準）。1992 年 PHA 法による HCV 抗体スクリーニング後の肝炎発症率は 805 例中の 5 例 0.99%であった。B 型と C 型の発症はなく、TTV の関与が疑われる症例は 5 例 0.6%・輸血後肝炎の 62.5%に該当した。輸血後 2 カ月以降に HIV 抗体を測定することが出来た 244 例はいずれも陰性であった。

動脈硬化巣に局在することが証明された chlamidia pneumoniae (CPn) は、血中抗体価の動向から、梗塞や動脈瘤等のイベントや外科的処置によって血中に流出する可能性が明らかになった。また、輸血後に IgG や IgA-CPn 抗体が陽性化する症例があり、CPn が輸血を介して感染する可能性はある。しかし、CPn 非感染者は受血者の約 5%と推計されることや年齢構成から推測して、献血者が血管壁に病巣を持ち、何らかのイベントを伴い、その結果血中に CPn が存在することは少なく、実際に感染機会が生ずることは少ないものと考えられた。

#### 研究目的

1988 年以来実施して来た輸血後の追跡調査を継続し、輸血後肝炎発症状況をモニターした。また、輸血後 2 カ月以降に HIV 抗体を測定し、輸血に伴う HIV 感染のモニターを行った。一方、PCR や電顕あるいは酵素免疫抗体法によって動脈硬化巣に局在することが明らかになった chlamidia pneumoniae（以下 CPn）について、血管壁に持続感染する CPn が血中に存在する可能性と輸血を介する感染の可能性を検討した。

#### 対象と方法

輸血後 3 カ月以上、ALP・AST・ALT・LDH・ $\gamma$ -GTP によって経過観察し、1996 年改定の輸血後肝炎診断基準に準じて肝炎の診断を行った。HBs 抗原・抗体、HBc 抗体、HCV 抗体（EIA：国際試薬）の肝炎ウイルスマーカーを測定し、輸血後肝炎と診断された症例については TTV DNA（PCR：Nishizawa 又は Okamoto のプライマー）を測定した。また、輸血後 2 カ月以降に 1 回 HIV 抗体を PA 法で測定した。

健常者 423 例、受血者 400 例、動脈硬化

性疾患群 221 例を対象に血中 CPn 抗体を測定した。IgG-CPn 抗体陽性の動脈硬化性疾患 33 例 (IHD 9 例、ASO 11 例、AA 9 例、CVD 4 例) について心筋梗塞などのイベントとそれに続く外科的処置後の CPn 抗体価の動向を検討した。CPn 抗体は IgG と IgA クラス別抗体価を ELISA 法 (ヒタザイム C ニューモニエ: 日立化成工業) で測定した。

## 結果

### 1. 輸血後肝炎の発症状況

輸血後 3 カ月間以上経過観察可能であった症例は、1999 年 (10 カ月間) には 120 例あった。平均輸血量は 4.6 本であり、輸血後肝炎 (PTH) と診断されたのは 1 例であった (表 1)。

PTH と診断された症例は 86 歳男性で、胃癌の胃切除術が行われ 4 本の MAP が輸血された。輸血後 2 週目に ALT 115 IU/L、4 週目 148・6 週目 87 IU/L の異常値を示し、8 週目に 25IU/ml の正常値に復し、以降経過した。HBV 及び HCV マーカーは輸血前と 6 カ月時に変化はなく、TTV DNA は 12 週目に一過性陽性となった。TTV と肝機能異常との関連性ははっきりしないが、2 週～

8 週目が未測定であり、TTV の関与を完全に否定することも出来ないと考える。

PHA 法による HCV 抗体スクリーニング後の輸血後肝炎の発生率は 805 例中の 8 例 0.99% となった。B 型、C 型肝炎の発症は 1 例もなく、TTV の関与が疑われる症例は、この 1 症例を含む 5 例 0.6% (PTH の 62.5%) であった (表 1)。

### 2. 輸血を介する HIV 感染モニターの結果

1997 年 7 月以降、同意を得て、輸血後 2 カ月以降に HIV 抗体を測定した 244 例はいずれも陰性であった。輸血量は平均 4.8 本・計 1179 本であった。

### 3. 年齢別 IgG-CPn 抗体の陽性率

受血者 400 例の輸血前の血中 IgG-CPn 抗体を測定した。332 例 83.0% の高い陽性率であった。一方、60 歳未満の健常者は 423 例中の 296 例 67.0% であり、40 歳～80 歳以上の年齢層の動脈硬化性疾患群では 221 例中の 179 例 81.0% の陽性率であった (表 2)。

年齢別にみると、3 つの群とも 40 歳代に陽性率の高いピークがあり、一旦陽性率は減少した後、年齢とともに増加する傾向がみられる。受血者の年齢構成は 60 歳代が 23.2%、

表1. 輸血後肝炎追跡調査結果 —輸血後肝炎発症率—

期間	追跡例数	平均輸血本数	新基準PTH(B/C/TTV)	供血者の状況と発症率 (新診断基準)
1988	60	7.7	5例 8.3% (0/5/-)	5/60 8.33%
1989	133	6.5	5例 3.8% (0/5/-)	輸血歴有除外 5/111 4.50%
1990	79	5.7	2例 2.5% (0/2/-)	輸血歴有・c100-3Ab(+)除外
1991	64	5.3	0	2/165 1.21%
1992	82	4.2	1例 1.2% (0/0/0)	輸血歴有・PHA-HCVAb(+) 8/805 0.99% B型 0/8 C型 0/8 TTV 5/8
1993	71	5.5	2例 2.8% (0/0/1)	
1994	90	5.1	2例 2.2% (0/0/1)	
1995	81	4.8	0	
1996	73	3.6	1例 1.4% (0/0/1)	
1997	119	5.2	1例 0.8% (0/0/1)	
1998	168	5.4	0	
1999	120	4.6	1例 0.8% (0/0/1)	

表2. 年齢別IgG-CPn抗体陽性率

年齢	受血者群			健常者群		動脈硬化性疾患群	
	年齢構成	例数	陽性例(%)	例数	陽性例(%)	例数	陽性例(%)
40歳未満	1.0%	12	8(66.7)	184	126(68.5)		
40歳代	5.0	20	17(85.0)	124	95(76.6)	23	19(82.6)
50歳代	9.0	36	24(66.7)	115	75(65.2)	84	63(75.0)
60歳代	23.3	93	73(78.5)			69	53(76.8)
70歳代	36.3	145	128(88.3)			45	44(97.8)
80歳以上	23.5	94	82(87.2)				
計	100%	400	332(83.0)	423	296(67.0)	221	179(81.0)

70歳代 36.3%、80歳以上 23.5%であり、CPn抗体陽性率もそれぞれ 78.5%・88.3%・87.2%と高い。輸血を受けた対象者は85%が60歳以上であり、約85%がIgG-CPn抗体陽性者であった。

#### 4. 受血者のIgA-CPn抗体陽性率

IgGとIgA-CPn抗体を同時に測定した受血者72例の結果は、IgG抗体陽性が43例(59.7%)であり、そのうちIgA-CPn抗体も陽性であったのは27例62.8%であった。一方、IgG-CPn抗体陰性例においても、29例中の20例69.0%がIgA抗体陽性であり、IgG陽性例と同等の高い陽性率を示した(表3)。

#### 5. 動脈硬化巣侵襲後の血中抗体価の動向

梗塞や動脈瘤などのイベントやそれに続く外科的処置に対する血中抗体価の動きについ

表3. 受血者のIgA-CPn抗体陽性率

対象72例

IgG-CPn抗体	対象72例	
	陽性群 43例	陰性群 29例
IgA-CPn抗体(+)	27例(59.7%)	20例(69.0%)
IgA-CPn抗体(-)	16例(37.2%)	9例(31.0%)

表4. 動脈硬化性疾患群のイベントに伴うCPn抗体の動向(手術例)

対象: IHD 9例 ASO 11例 AA 9例 CVD 4例 計33例

術後2~4週目のCPn抗体価		術後6週以降の抗体価	
IgG抗体	IgA抗体増加	更にIgG抗体増加	
増加: 13例 39.4%	4(1)/13例 30.8%	4/8例	50.0%
減少: 11例 33.3%	8(4)/11例 72.7%	7*/8例	87.5%

\*7例中の5例81.6%はIgA抗体も増加 ( )内はIgA抗体陽性化例

て検討した(表4)。IgG-CPn抗体陽性であったCPnの感染が疑われる動脈硬化性疾患33例を対象に、術前から観察した。術後2~4週目にIgG-CPn抗体価が±50%以上変動したものは、増加が13例39.4%、減少が11例33.3%であった。IgG-CPn抗体価が増加した13例中4例(30.8%)はIgA-CPn抗体価も増加した。うち1例は陰性であったものが陽性化した。また、IgG-CPn抗体価が減少した11例中の8例72.7%はIgA-CPn抗体価が増加した。うち4例はIgA-CPn抗体が陽性化した。

更に経過観察可能であった症例の抗体価の動きは、早期IgG-CPn抗体価増加群の50%(4/8例)とIgG-CPn抗体価減少群の87.5%(7/8例)にIgG-CPn抗体価の増加が継続し、減少群においては5例(5/7例81.6%)がIgA-CPn抗体価も共に増加するのが観察された。

#### 6. 輸血後の血中抗体価の動き

IgG-CPn抗体のみで経過観察し、陰性のまま経過して感染がなかったと推測された9

表5. 輸血後のCPn抗体の動き

1. IgG-CPn抗体のみで経過観察：陰性で経過	9例	
2. IgG-CPn・IgA-CPn抗体ともに陰性で経過	5例	14例
3. IgG-CPnとIgA-CPn抗体ともに陽性化	1例	
4. IgG-CPn抗体のみ陽性化	1例	
5. IgA-CPn抗体のみ陽性化	1例	3例

例と IgG-CPn 抗体と IgA-CPn 抗体が共に陰性で経過した 5 例、計 14 例には輸血に伴う感染はなかったと考えられた (表 5)。

IgG-CPn 抗体と IgA-CPn 抗体が共に陽性化した 1 例と、IgG-CPn 抗体のみが陽性化した 1 例、2 週目に IgA-CPn 抗体が陽性化し IgG-CPn 抗体が判定保留 (COI 0.99) になった 1 例があった (表 5)。IgG 抗体と IgA 抗体が共に陽性化した症例の抗体価は IgG が 1.45、IgA が 1.16 COI 価といずれも高くはなく、IgG のみが陽性化した 1 例は 2~6 週目にかけて 4.02~5.13 COI 価と高値であったが、IgA 抗体は全く動かず、この 2 例の抗体価の動向は CPn 肺炎症例の動きと異なるものであり、CPn 感染の典型的な経過ではなかった。

#### 考察とまとめ

1992 年、PHA 法による HCV 抗体測定が HCV のスクリーニングに用いられて以来、B 型と C 型輸血後肝炎の発症はみられず、1% (8/805 例) の非 B 非 C 型の mild な肝炎の発症が継続しており、その 60% (5/8 例) は TTV の感染によるものと考えられる。症状は ALT 値の異常も軽微で、短期間であって臨床的には大きな問題にならず経過することが多い。TTV には 16 種類以上の genotype と多くの変異が存在し、時には重篤な急性肝炎を起こす (ALT max 2589 IU/L : 国立長崎中央病院) 一方、骨髄への感染と

pancytopenia を起こす viral associated syndrome の可能性もあり、宿主との関係において輸血を介する TTV の感染については今後とも検討を要すると考える。

PA 法による HIV 抗体のスクリーニングが行われ、更に 1999 年には NAT 法の導入によって非常に高レベルでの HIV 感染予防策がとられている。その効果判定と感染者の早期治療のため、輸血後の HIV 抗体測定は必要である。1 施設でのモニターではなく、全国レベルでのモニターが必要であると考えられる。

動脈硬化症を感染症ととらえる考え方は古くよりあり、その原因病原体として最近、CPn や CMV が取り上げられている。病巣・血管壁に存在する病原体が血中に存在する可能性が考えられるし、血中に存在すれば輸血感染症の可能性がある訳で、CPn についてその可能性を検討した。IgG-CPn 抗体陽性の動脈硬化性疾患患者 33 例はイベントと外科的処置によって、病巣から CPn が血中に逸脱すれば、血中抗体価は中和されて一旦減少し、再感作によって上昇することが考えられる。実際に、11 例 33.3% に IgG 抗体の減少がみられ、そのうちの 8 例には IgA 抗体の陽性化 (4 例) あるいは抗体価の上昇があった。病原体の量と測定の時期に左右される訳であるが、抗体価の減少を認めず上昇した症例は 13 例 33.3% あり、そのうち 4 例は IgA 抗体の陽性化 (1 例) あるいは抗体価の上昇を伴った。さらに経過観察可能であった症例の過

半数、特に術後 IgG 抗体価が減少した症例では 87%が術後 6 週以降にも抗体価は上昇した。これらの結果は動脈硬化性疾患のイベントや外科的処置によって CPn は血中に流出する事実を明らかにした。

輸血を介する CPn 感染の可能性は、感染のなかったものが 14 例で、抗体価の動きが観察されたものが 3 例あり、疑われた。しかし、3 例中の 1 例の抗体価が低レベルで推移し、1 例は IgG 抗体のみが 2~6 週間目に陽性化したが、IgA 抗体の陽性化がみられなかった。肺炎患者にみられるような初感染時の典型的な抗体価の動向は観察されなかった。他の 1 例のみが 2 週目に IgA 抗体の陽性化と IgG 抗体（±）の動きが観察された。

輸血を介する CPn の感染の可能性はあると考えるが、受血者は高齢者が 85%であり、

IgG 抗体陽性率 85%・IgG 抗体陰性例の IgA 抗体陽性率 70%（表 3）から推計すると、受血者の 95%（85%+15%×0.7）が CPn 感染又は感染既往者と考えられ、CPn 感染の危険性のある受血者は約 5%である。また、動脈硬化性変化は 10 代から進行するとは言え、献血者の年齢構成から考えてプラークの存在とそのイベントを抱える献血者は多くはないと考えられる。

不顕性感染又は軽微な症状で経過しながら高い率で国民を汚染する TTV や CPn などは輸血感染症として通常重大な病状を呈するものではない。しかし、免疫不全等宿主の病態によっては重篤な感染症になり得る訳であり、輸血を介する CPn 感染について継続して研究を進める。

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

体外循環手術症例における輸血後肝炎調査

分担研究者 迫 史朗  
(長崎大学心臓血管外科)

研究協力者 岩松みよ子  
(長崎大学心臓血管外科)

厚生科学研究費補助金（輸血後肝炎研究報告書）  
分担研究報告書

輸血後肝炎に関する研究

分担研究者 迫 史朗、岩松みよ子 長崎大学心臓血管外科

研究要旨

体外循環術後の輸血後肝炎の発生状況について調査した。

術後 ALT の上昇を 3 例に認めたが、その後の追跡調査で HBV・HCV について新たな感染は否定された。今後は G 型肝炎や TTV についても追跡調査の必要があると考えられた。

A. 研究目的

体外循環術後の輸血後肝炎の発生状況について肝機能上昇例を中心に 輸血後の新たな HBV・HCV 感染の有無について調査した。

B. 研究方法

平成 11 年 1 月から平成 11 年 12 月までに体外循環手術を施行した手術症例中、他家血輸血を行った患者を対象とし、術前後の HB 抗原、HCV 抗体、ALT 値の追跡調査により肝炎の発生率を調べた。

C. 研究結果

周術期に他家血輸血を施行した症例は、男性 56 例、女性 30 例の計 86 例であり、年齢は 13～91 歳（平均  $67 \pm 12$  歳）であった。輸血バッグ数は 1～77 バッグ（平均  $15 \pm 19$  バッグ）であり、計 1291 バッグの輸血を行った。このうち 3 例に輸血後 ALT の上昇がみられたが、その後の追跡調査により HB 抗原、HCV 抗体とも陰性であり、HBV・HCV 感染による輸血後肝炎は否定された。

D. 考察

HBV・HCV による輸血後肝炎の発生については、輸血前の十分な検査によりまれとなった。しかし、近年新たに認知された G 型肝炎や TTV による感染の可能性も考えられ、これらの肝炎の定点観測による発生頻度や発症後の長期予後についても調査を行う必要があると考えられた。

E. 結論

平成 11 年に体外循環による手術を施行し、他家血輸血を行った 86 例に計 1291 バッグの輸血を必要としたが、HBV・HCV による輸血後肝炎の発生は認めなかった。

平成 2 年度

輸血量	追跡例数	肝炎確診例数	肝炎疑診例数	平均輸血量 単位
1~5 単位	17	0	2	3±1
6~10 単位	14	0	1	7±1
11~20 単位	14	0	0	15±3
21 単位以上	3	0	0	32±4
	48	0	3 (6%)	

平成 3 年度

輸血量	追跡例数	肝炎確診例数	肝炎疑診例数	平均輸血量 単位
1~5 単位	28	1	0	3±1
6~10 単位	16	0	0	7.7±1.5
11~20 単位	8	0	0	13.1±1.7
21 単位以上	7	0	0	21.9±9.9
	59	1(1.7%)	0	

平成 4 年度

輸血量	追跡例数	肝炎確診例数	肝炎疑診例数	平均輸血量 単位
1~5 単位	13	0	2	2.4±1.4
6~10 単位	17	1	0	8.0±1.4
11~20 単位	9	0	0	14.7±3.6
21 単位以上	7	0	2	46.9±24.3
	46	1(2.2%)	4(8.7%)	13.4±17.3

平成 5 年度

輸血量	追跡例数	肝炎確診例数	肝炎疑診例数	平均輸血量 単位
1~5 単位	18	0	0	3.3±1.5
6~10 単位	18	0	0	7.3±1.1
11~20 単位	3	0	0	14.7±3.5
21 単位以上	1	0	0	23
	40	0	0	6.5±4.4

平成 6 年度

輸血量	追跡例数	肝炎確診例数	肝炎疑診例数	平均輸血量 単位
1~5 単位	21	0	4	3.4±1.4
6~10 単位	21	0	3	8.2±1.4
11~20 単位	11	0	3	14.6±3.1
21 単位以上	6	0	2	31.8±14.5
	59	0	12(20%)	10.1±9.6

平成 7 年度

輸血量	追跡例数	肝炎確診例数	肝炎疑診例数	平均輸血量 単位
1~5 単位	14	0	0	3.4±1.6
6~10 単位	45	0	0	8.6±1.9
11~20 単位	17	0	1	13.7±2.7
21 単位以上	6	0	1	41±22
	82	0	2(2.4%)	11±11

平成 8 年度

輸血量	追跡例数	肝炎確診例数	肝炎疑診例数	平均輸血量 単位
1~5 単位	18	0	0	3.3±1.5
6~10 単位	18	0	0	7.3±1.1
11~20 単位	3	0	0	14.7±3.5
21 単位以上	1	0	0	23
	40	0	0	6.5±4.4

平成 9 年度

輸血量	追跡例数	肝炎確診例数	肝炎疑診例数	平均輸血量 単位
1~5 単位	6	1	0	4.2±1
6~10 単位	18	0	0	9.0±1.1
11~20 単位	15	1	0	13.2±2.1
21 単位以上	8	0	0	57±48
	47	2(4.3%)	0	17.6±25

平成 10 年度

輸血量	追跡例数	肝炎確診例数	肝炎疑診例数	平均輸血量 単位
1~5 単位	17	0	0	3.3±1.7
6~10 単位	30	0	0	8.4±1.2
11~20 単位	33	0	0	13.1±2.5
21 単位以上	12	0	0	29.4±8.8
	92	0	0	11.9±4.3

平成 11 年度

輸血量	追跡例数	肝炎確診例数	肝炎疑診例数	平均輸血量 単位
1~5 単位	32	0	0	3.4±1.3
6~10 単位	22	0	0	8.3±1.0
11~20 単位	16	0	0	13.1±2.0
21 単位以上	16	0	0	49.4±20.6
	86	0	0	15.1±19.1

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

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

分担研究者 瀧本 眞

兵庫県立総合リハビリテーションセンター  
リハビリテーション中央病院(麻酔科)

研究協力者 山下 万利子 稲葉洋行 坊池 義浩  
能勢 義介 神前 昌敏 三戸 壽

兵庫県赤十字血液センター