

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再来献血者の履歴照会

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)

研究要旨:平成11年度における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における輸血症例(肝機能障害、肝胆膵系疾患を除く)119例中追跡できたのは61例で一過性にALTが異常を示した症例は2例認められた。1例についてはTTVキャリアでALTが反応して一過性に上昇したものと考えられ輸血との因果関係は認められなかった。1例はTTVキャリアにTTV陽性血を輸血したためALTが反応して一過性に上昇したのか、術後に抗生剤の投与による影響かは確認できなかった。

兵庫県赤十字血液センターの1996年から1999年までの過去4年間における再来献血者600,063人の感染症マーカー陽性率の推移を報告する。また、1999年にHBV新規感染が7例確認され、そのうちウィンドウ期の献血は3例認められた。その3例中2例は核酸増幅検査が導入される前に確認され、1例は輸血に使用されたが残り1例は使用されなかった。輸血に使用された1例についてはHBVの感染が成立したと考えられる。

はじめに

当院における定点観測による輸血後B型肝炎の発症は1985年以降、C型肝炎の発生は1991年以降認められていない。しかし、一方輸血後一過性にALTが上昇する症例が毎年存在することから、それがTTV等の新しいウイルスによるものかどうか原因を究明することは重要であると考ええる。

また、輸血後感染症を予防するには、高感度の検査のみならず、履歴照会も重要な予防法でもありと考えられることから血液センターでは複数回献血者における履歴照会を実施している。その効果と課題についても検討が必要と考える。

HBVのウィンドウ期に献血された血液についても報告する。

目的

1999年度も定点観測にて輸血後肝炎追跡調査を行った。ALTが一過性に上昇した症例についてはTTVの検査を行い因果関係について検討した。

輸血用血液製剤についてはウイルスが献血血液中に検出されずに血液製剤を介して伝播する可能性がある。感染を防止するため複数回献血者に限り履歴照会を実施している。今回複数回献血者の履歴照会(HBsAg, HBcAb, HCV, HTLV-I)の効果と今後の課題について検討した。

対象と方法

定点観測の対象は、輸血症例(肝機能障害、肝胆膵系疾患を除く)119例中追跡できたのは61例(男性17例、女性44例:平均輸血単位数2.3単位、平均年齢64.7歳)であった。61例は同種血輸血55例、同種血輸血と自己血輸血6例である。輸血後肝炎の診断は厚生省肝炎連絡協議会の「輸血後肝炎診断基準」に従った。一過性にALTが異常を示した症例2例についてALTの推移を報告する。また該当献血者についても調査した。

再来献血者の履歴照会(HBsAg, HBcAb, HCV, HTLV-I)の対象者は1996年が147,498人、

1997年が150, 124人、1998年が152, 232人、1999年150, 209人とし、例年どおり集計を行った。

スクリーニング検査では確認できないウィンドウ期の血液が輸血された症例について ALT の推移を報告する。

結果

1. 点観測については、追跡できた症例61例中確診例、疑診例は認められなかった(表1)。しかし、輸血後に一過性にALTが上昇を示した症例が2例認められた。症例1は輸血3週後にALTが95単位に上昇したが5週後には14単位に下がった。この症例は輸血前からTTVが陽性で、輸血した該当血液の400mlMAP1バッグのTTVが陽性であった(図1、表2)。

症例2は輸血1週後にALTが105単位に上昇した。この症例には術後に抗生剤CTMを投与している。輸血前からTTVが陽性で、輸血した該当血液のウイルスマーカー(HBsAg、HBcAb、HCV、HGV、TTV)は、すべて陰性であった。(図2、表3)

2. 過去4年間の履歴照会を項目別に比較すとHBc抗体の前回陽性今回陽性者数が'96年には978人であったが'99年には4, 494人と約5倍にも増えている。献血者に対して、通知を行っている項目のHBsAgの陽性者数は、109人から100人となっていることについては年次若干の変動はあるがおおきな増減はみられていない。HCVの陽性者数は372人から246人と漸次減少傾向にある。ATLの陽性者数は637人から728人と増加傾向にあったが1999年は642人と昨年より減少した。(表4・図3)。過去4年間における複数回献血者の感染症マーカー陽性率の推移は1996年が2. 16%、1997年が3. 53%、1998年が4. 62%、1999年が4. 91%を示した(表4、図4)。

3. HBV の新規感染が確認されウィンドウ期の献血が疑われた症例は7例認められ、ウィンドウ期の献血が確認された症例は3例であった。No1の症例は分画センターで確認され、MAPは輸血に使用された。No6の症例は遡及調査により前回の献血がウィンドウ期の献血であることが確認された。血液は輸血には使用されなかった。No7の症例は1999年10月から開始された核酸増幅検査で陽性が確認された(表5)。

4. 症例No1のMAPを輸血された受血者が輸血6週後にHBVDNAが陽性になり、24週後にEIA法でHBs抗原が陽性となり32週後にALTが

97単位に上昇し、36週後に135単位と最高値に達し、43週後には56単位と下がった。

まとめ

1. 定点観測については1991年以降本年も、61例中確診例、疑診例は認められなかった(表1)。しかし、輸血後に一過性にALTが上昇を示した症例が2例認められた。症例1は輸血3週後にALTが95単位に上昇したが5週後には14単位に下がった。この症例は輸血前からTTVが陽性で、輸血した該当血液の400mlMAP1バッグのTTVが陽性であった(図1、表2)。TTVキャリアにTTV陽性血が輸血されたことによりALTが上昇したかどうかはTTVの遺伝子解析による検討が必要であろう。

症例2は輸血1週後にALTが105単位に上昇した。この症例は、術後に抗生剤CTMを投与した。この症例は輸血前からTTVが陽性で、輸血した該当血液のウイルスマーカー(HBsAg、HBcAb、HCV、HGV、TTV)は、すべて陰性であったことから薬剤の影響が否定できない症例であった(図2、表3)。

2. 過去4年間の履歴照会を項目別に比較するとHBc抗体の前回陽性今回陽性者数が'96年には978人が'99年には4, 494人と約5倍にも増えているが、献血者にHBc抗体陽性の旨を通知していないため年々増加傾向を示している。

献血者に対して、通知を行っている項目のHBsAgの陽性者数は109人から100人となっていることについては、年次若干の変動はあるがおおきな増減はみられてない。HCVの陽性者数は372人から246人と漸次減少傾向にある。ATLの陽性者数は637人から728人と増加傾向にあったが1999年は642人と昨年より減少した(表4・図3)。今後は、通知の効果が期待できると考えられる。

過去4年間における複数回献血者の感染症マーカー陽性率の推移は1996年が2. 16%、1997年が3. 53%、1998年が4. 62%、1999年が4. 91%を示した(表4、図4)。通知をおこなっていない項目があることから年を重ねるごとに陽性率が高くなる傾向にある。

HBV の新規感染が確認されウィンドウ期の献血が疑われた症例は7例認められ、ウィンドウ期の献血が確認された症例は3例であった(表5)。No1の症例は分画センターで確認され、MAPは輸血に使用された。No6の症例は遡及調査により前回の献血がウィンドウ期の献血であることが確認された。血液は輸血には使用されなかった。No7の症例は1999年10月から開始された核酸増幅検査で陽性

が確認されたことから、核酸増幅検査の効果は期待できると考えられた。

4. 症例 No1 の MAP を輸血された受血者が輸血6週後に HBVDNA が陽性になり、24週後 EIA 法で HBs 抗原が陽性となり32週後に ALT が97単位に上昇し、36週後に135単位と最高値に達し、43週後には56単位と下がった。HBsAg が陽転化したことより HBV による感染が成立されたと考えられる。

考察

定点観測において輸血後肝炎の診断基準における発症例は認められないが、ALTが上昇する症例は例年どおり確認された。

この原因については薬剤の副作用によるものなのか、TTV キャリアにTTVの重感染によるものか、または遺伝子解析も含めた今後の検討課題である。

輸血用血液製剤は約80%が再来献血者と約2

0%の新規献血者の献血によって確保されているのが現況である。そのなかでの安全対策として高感度のスクリーニング検査と同時に検査履歴の照合等の実施により輸血後肝炎の発症は大幅に減少した。しかしその反面、献血者に陽性の旨を通知している項目については漸次減少傾向を示すが、通知しない項目については年々増加傾向を示す。これらのことから陽性者に対しては、献血者自身の健康管理上また安全性の高い血液製剤の確保においては通知が重要な課題となるであろう。

核酸増幅検査が導入される前には HBV のウィンドウ期の血液が輸血され感染が成立したが、検査が導入されてからはウィンドウ期の血液 (HBVDNA 陽性) については輸血に使用されていないことから核酸増幅検査の導入は血液製剤の安全性を極めて向上させ、感染予防の効果は期待できるものと考えられる。

表1 新診断基準による輸血後肝炎発症率及びウイルスマーカーによる検索

* HGV 陽性

年度	検索数	疑肝炎	旧確診	新確診	HBV	非 A 非 B	術後 HCV+	術後 HCV-	n. t.
1979	37	3	1	3	0	3	1(1)	0	2
1980	41	8	4	8	0	8	2	1	5
1981	39	4	3	3	0	3	0	1	3
1982	46	6	5	6	0	6	3(1)	0	3
1983	46	5	2	5	1	4	0	1	4
1984	77	7	2	7	1	6	1	1	5
1985	48	4	2	4	0	4	1	0	3
1986	40	3	2	3	0	3	0	0	3
1987	56	5	4	4	0	4	0	1	4
1988	33	4	2	2	0	2	1	1	2
1989	57	9	5	7	0	7	4	3	2
1990	44	4	3	3	0	3	2(1)	2(1)	0
1991	33	0	0	0	0	0	0	0	0
1992	39	0	0	0	0	0	0	0	0
1993	59	0	0	0	0	0	0	0	0
1994	77	0	0	0	0	0	0	0	0
1995	90	0	0	0	0	0	0	0	0
1996	81	(1)*	0	0	0	0	0	0	0
1997	95	0	0	0	0	0	0	0	0
1998	39	0	0	0	0	0	0	0	0
1999	61	0	0	0	0	0	0	0	0
総計	1138	62(1)	35	55	2	53	15(3)	11(1)	36

図1 輸血後 ALT が異常を示した症例1(藤○忠○)

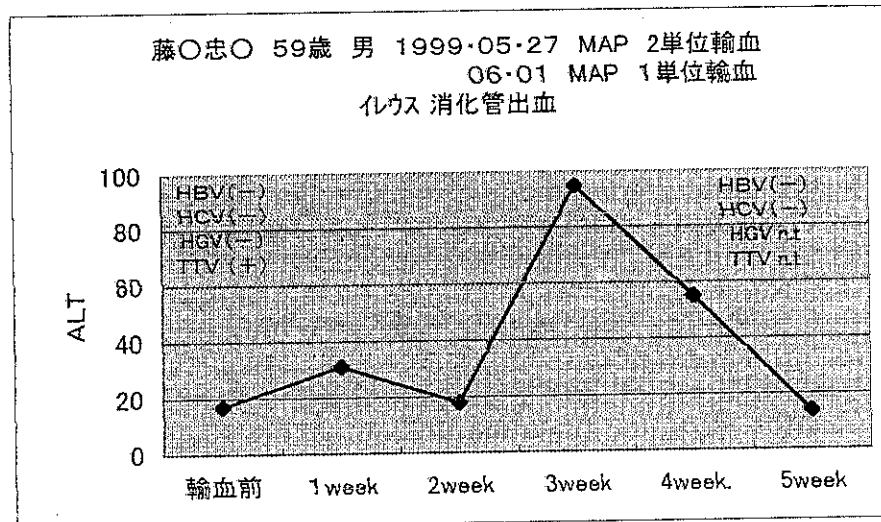


表2 藤○忠○ 59歳 男 に輸血された血液の該当献血者

献血者	Lot-No	献血日	HbsAg	HBcAb	HCV	HGV	TTV	ALT
H.H男 44	1727-4567	H11.05.21	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	26
	1527-2543	H10.12.14	(-)	(-)	(-)			35
S.N女 44	1827-5218	H11.05.22	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	15
	1227-3166	H10.05.23	(-)	(-)	(-)			17
	1727-2029	H09.10.04	(-)	(-)	(-)			31
S.T男 40	1627-0248	H11.05.29	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	19
	117-0044	H06.06.11	(-)	(-)	(-)			13

図2 輸血後 ALT が異常を示した症例2(生○考○)

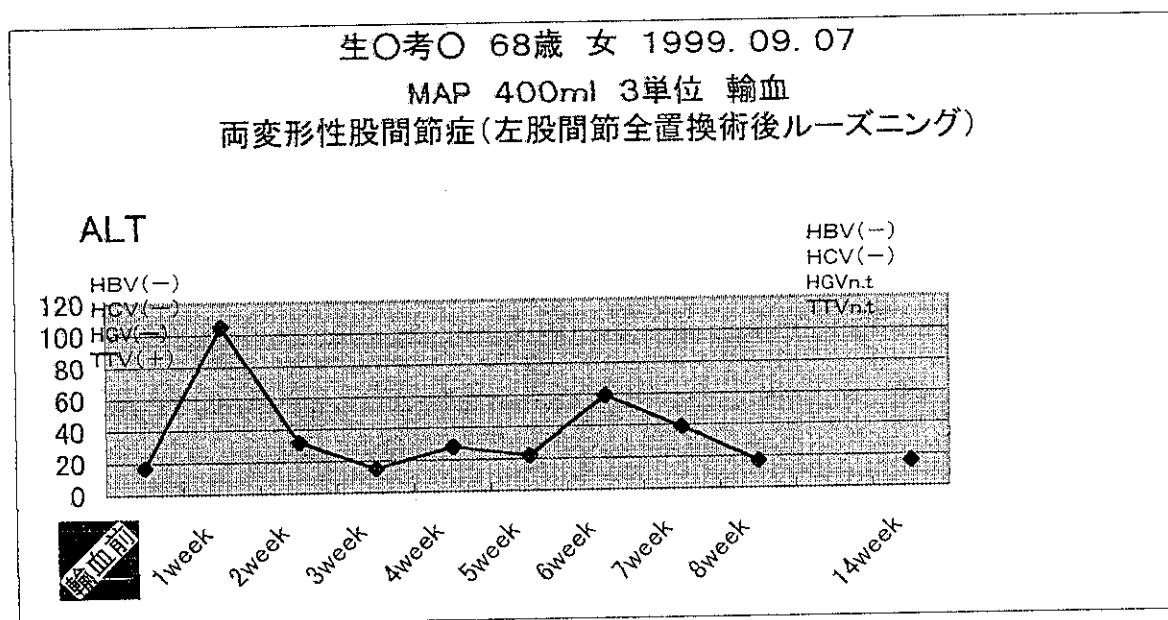


表3 生○考○ 58歳 女 に輸血された血液の該当献血者

献血者	Lot-No	献血日	HbsAg	HBcAb	HCV	HGV	TTV	ALT
K.Y男 19	1627-0749	H11.09.01	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	12
M.I女 44	1327-2380	H11.09.01	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	38
Y.O男 40	1727-5120	H11.09.01	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	9

表4 複数回献血者の履歴照会

	1996年	1997年	1998年	1999年
HBSAG(+ -)	13	16	21	29
HBSAG(+ +)	109	121	113	100
HBSAG(- +)	8	9	26	24
HBCAb(+ -)	478	264	164	456
HBCAb(+ +)	978	2268	3911	4494
HBCAb(- +)	270	1268	1539	1082
HCV (+ -)	89	105	111	120
HCV (+ +)	372	340	290	246
HCV (- +)	66	67	58	78
ATL (+ -)	115	127	67	67
ATL (+ +)	637	672	728	642
ATL (- +)	48	36	43	42
合計	3183	5293	7026	7380
総複数回献血者数	147498	150124	152232	150209
%	2.16	3.53	4.62	4.91

図3 複数回献血者の項目別陽性者数

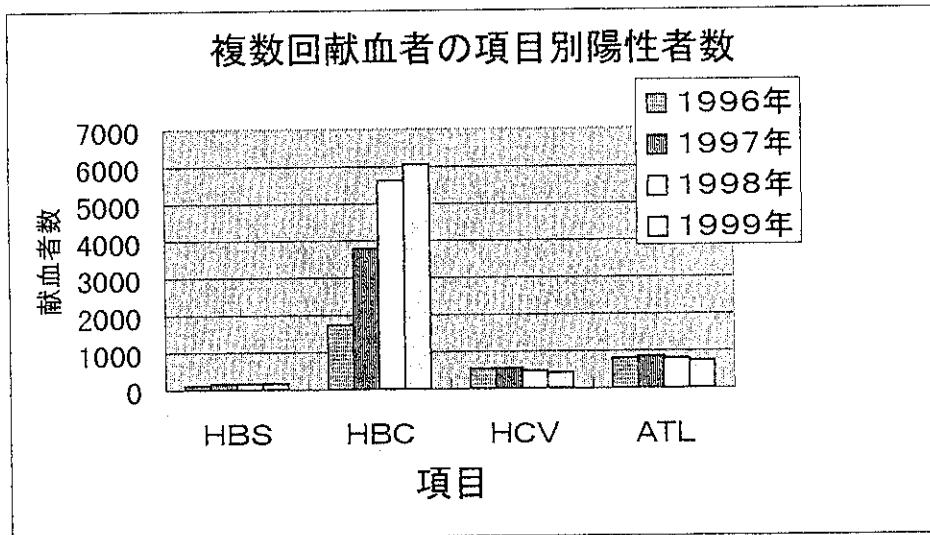


図4 複数回献血者の感染症マーカー陽性率の推移

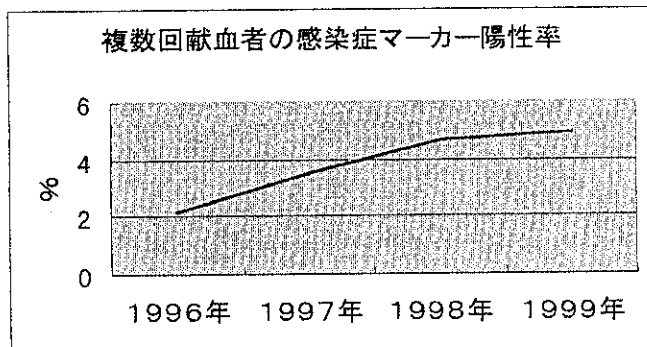


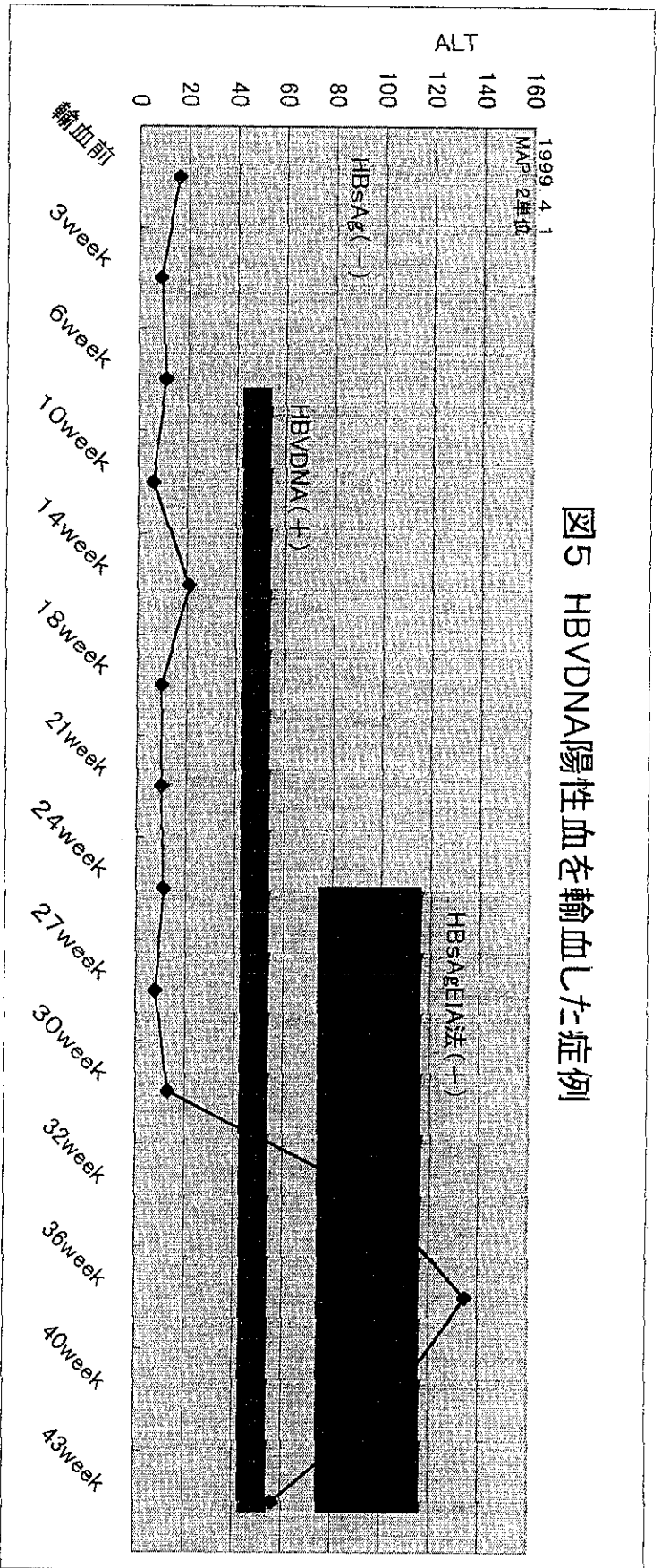
表5 ウインドウ期の献血が疑われた献血者

DONOR	今回年月日	1回前年月日	2回前年月日	3回前年月日
No1 M 38	'99.03.28* HBV-DNA(+)	'98.03.29 (-)	'94.03.27 (-)	'92.09.09 (-)
No2 M 39	'99.07.12 (+) 10管	'99.03.09 HBV-DNA(-)	~7回献血	'96.10.05 (-)
No3 M 37	'99.07.12 (+) 10管	'99.02.10 HBV-DNA(-)	'98.07.29 (-)	
No4 F 27	'99.09.18 (+) 4管	'99.06.18 HBV-DNA(-)	'99.04.05 (-)	'97.08.28 (-)
No5 F 20	'99.09.23 (+) 8管	'99.07.17 HBV-DNA(-)		
No6 F 18	'99.09.22 (+) 3管	'99.08.18* HBV-DNA(+)	'99.06.30 HBV-DNA(-)	~2回献血 (-)
No7 M 27	99.11.30* HBV-DNA(+)	'99.03.30 HBV-DNA(-)	'98.06.30 (-)	'97.11.28 (-)

1999年10月1日より核酸増幅検査導入

* スクリーニング一次検査では HBsAg (RPHA 法) 陰性
HBcAb (HI 法) 2⁵未満

図5 HBVDNA陽性血を輸血した症例



項目	輸血前	3	6	10	14	18	21	24	27	30	32	36	40	43
ALT	16	9	11	6	21	10	n.t.	11	8	13	97	135	105	56
HBsAg	—	—	—	—	—	—	n.t.	9	8.5	2.3	2.2	2.6	3.2	1.1
EIA								S/N						
HBVDNA コピー数/ml	n.t.	—	10 ²	10 ²	10 ²	10 ⁴	n.t.	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁷
HBsAg	n.t.	—	—	—	—	—	n.t.	—	+	+	+	+	+	+
HBsAb	n.t.	—	—	—	—	—	n.t.	—	—	—	—	—	—	—
HBcAb	n.t.	—	—	—	—	—	n.t.	—	+	+	+	+	+	+
IgG	n.t.	—	—	—	—	—	n.t.	—	—	—	—	—	—	—
HBcAb	n.t.	—	—	—	—	—	n.t.	—	—	—	—	—	—	—
IgM	n.t.	—	—	—	—	—	n.t.	—	—	—	—	—	—	—

平成11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

輸血後感染症の現状
－1999－

分担研究者 田所 憲治
（日本赤十字社中央血液センター）
研究協力者 高橋 雅彦、川手 華与
藤村 佳世子、松本 千恵子
光永 滋樹 十字 猛夫
（日本赤十字社中央血液センター）

平成11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

輸血後感染症の現状

分担研究者：田所 憲治

（日本赤十字社中央血液センター）

研究協力者：高橋 雅彦、川手 華与、藤村 佳世子

松本 千恵子、光永 滋樹、十字 猛夫

（日本赤十字社中央血液センター）

研究の概要：全国医療機関からの自発感染症報告例（自発報告例）等の解析により輸血による感染症の現状を分析した。自発報告例のうち、輸血血液の保管検体にウイルス核酸が検出され、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5例のみで、HCVについてはすべて輸血血液と因果関係の可能性が低い例に分類された。また、分画原料に対するminipool NAT陽性血液の遡及調査などによって22例（HBV：15例、HCV：5例、HIV：2例）の肝炎又は感染例が報告された。確認された27例（HBV：20例、HCV：5例、HIV：2例）の原因血液は、大多数がウィンドウ期の献血血液と推定された。自発報告例などの調査から推定した輸血によるHBV、HCV、HIV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、61万輸血患者に1例であった。現在導入している献血血液に対するNATに期待されるとともに、輸血リスクを含めたインフォームドコンセントの実施、適正輸血の更なる推進が重要である。更に、非発症感染例の検出のために輸血患者に対する血清学的ウイルス関連マーカー検査の保険適用、輸血によって感染被害を受けた患者への救済制度の早期導入が望まれる。一方、ウイルス以外の感染症として、バベシア感染症が我が国ではじめて確認された。原因と考えられた献血者には、海外渡航歴、野外活動など感染を疑わせるエピソードがまったくなく、感染経路は不明であった。専門家による疫学的調査の実施が必要である。

I. はじめに

輸血による感染症の発生は、献血血液に対する各種感染症スクリーニング検査の導入等により、まれとなった。B型肝炎ウイルス（HBV）又はC型肝炎ウイルス（HCV）による肝炎は、HBs抗原及びHBc抗体検査の導入並びにHCV抗体検査試薬の変更（第二世代）以来、数千人規模の患者を対象としたプロスペクティブな調査ではその発生は確認されておらず¹⁾、症例報告レベルになっている^{2-5,7-13)}。HBVに関しては、1992年のウィンドウ・ピリオドが推定される血液による劇症肝炎の症例報告²⁾をはじめに、1993年にHBs抗原（RPHA法）陰性、（EIA法）陽性、HBs抗体（PHA法） 2^3 及びHBc抗体（HI法） 2^{8-9} の血液による劇症肝炎の症例報告³⁾が、その後、1994年から1996年までの間に全国医療機関から血液センターに寄せられた自発報告例の解析により、HBc抗体低力価陽性の輸血血液が原因となった可能性の高い3例が確認された^{4,5,6)}。これらの症例に対しては、HBVスクリーニング検査の陽性判定基準の変更（HBc抗体

陽性基準をHI法で $2^6 \rightarrow 2^5$ に）などにより、対応してきた。1996年9月より全献血血液の検体が保管されるようになったことから、1997年には自発報告例の解析可能例が急増し、かつウィンドウ・ピリオドの献血血液などによる感染例が証明されるようになったことから12例のHBV肝炎又は感染例が確認された^{6,9,10,11,12,13)}。更に、1997年11月より、分画製剤製造工程前にHBV、HCV、HIVに対する500検体プール核酸増幅試験（minipool NAT）を導入し、同検査陽性血漿と同一採血番号の輸血用血液について遡及調査を開始したこと、また、中央血液センターを中心とした一部血液センターが複数回献血者のウイルス関連マーカーが陽転した例について前回献血血液の遡及調査（ルックバック）を試行的に実施したことから、1998年にはHBV肝炎又は感染例が22例確認された。HCVに関しては、1994年にHCV抗体（PHA法）陰性、HCV-RNA陽性の血液による肝炎例の報告⁷⁾が、1996年と1997年の自発報告例の解析からウィンドウ期の献血が原因と推定される2例の肝

炎例が確認されているに過ぎなかったが^{6,8)}、1998年には前述した理由から7例のHCV肝炎又は感染例が確認された。他方、輸血によるHIV-1感染は、ウインドウ期の献血血液による感染例が1997年に1例確認されているだけで、HTLV-1の感染例報告は現在までのところない。今回、1999年の自発報告例の解析を中心に、献血後情報から判明した症例も加えて、輸血後感染症の現状について報告する。

目的

輸血後感染症は激減したものの、まれではあるが現行のスクリーニング検査では検出できない感染性のある輸血血液の存在が証明されている⁶⁾。また、未スクリーニングの感染症の発生も完全には否定できないのが現状である。このような理由から、まれに発生する輸血後感染症を継続的に監視していくことが必要であり、そのためには全国医療機関から自発的に報告されてくる、輸血がその原因と疑われる感染症例の解析が重要となる。本研究では昨年引き続き、医療機関からの自発報告例の解析を中心に、献血後情報に係わる遡及調査によって感染が判明した例をも加えて、現状における輸血感染症の実態を調査した。

対象及び方法

II. 方法

1. 解析症例と評価

自発報告例については、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を解析対象とし、輸血血液の保管検体を用いてPCR検査を行い、陽性検体が確認された例については輸血が原因となった可能性が高い例として評価し、逆にすべての保管検体が陰性の例については輸血が原因となった可能性が低い例として評価した。また、すべての保管検体についてPCR検査が実施できず、因果関係を明確に評価できなかった例は、不明例として評価した。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。また、献血後情報によってNAT陽性が判明した輸血用血液の受血者を調査した結果、ウイルス感染が確認された場合にも輸血が原因となった可能性が有る症例として評価した。

2. 輸血後感染症の発生頻度

1998年の輸血患者数は、東京都の輸血モニター病院での総輸血単位数、輸血患者

数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をこれで除して求めた。輸血後感染症の発生頻度は、1999年に確認された症例を上記算出推定患者数で除して求めた。

III. 解析結果

1. 自発報告症例 (HBV、HCV、HIV感染症)

全報告数は109例 (HBV: 44例、HCV: 64例、HIV: 1例) であった。除外症例は15例 (HBV: 6例、HCV: 9例) で、評価対象症例は94例 (HBV: 38例、HCV: 55例、HIV: 1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、HBV及びHCVがそれぞれ1例で、残り92例 (HBV: 37例、HCV: 54例、HIV: 1例) は解析可能例であった。精査の結果、輸血血液との因果関係が高い例に分類されたのはHBVの5例のみであった。

2. 自発報告例 (その他感染症)

バベシア感染症、非B非C型肝炎など10例が報告された。精査の結果、バベシア感染症のみが輸血との因果関係が高い例として評価された。症例は40歳男性で、主訴は原因不明の溶血性貧血。患者の血液薄層塗抹標本 (ギムザ染色) 検査で、多数の赤血球内にマラリア原虫様の輪状体が認められ、患者血球から抽出したDNAの解析から *B. microti* (含近縁種) と結論された。患者には海外渡航歴はなく、発症1ヶ月前に輸血の既往があったため、当該輸血用血液の保管検体を用いてPCR検査による *B. microti* 特異的 ribosomal RNA の検出を試みたところ、1名の献血血液から同遺伝子断片が検出され、更に献血者をフォローし同原虫に対する抗体を測定したところ継続的に陽性であった。

3. 献血後情報に係わる遡及調査

minipool NAT陽性血漿と同一採血番号の血液、minipool NAT陽性献血者を更に遡及調査し判明したNAT陽性血液、自発報告例の解析から判明したNAT陽性血液と同一採血番号の輸血用血液を輸血された患者を調査したところ、15例のHBV肝炎又は感染例 (その内minipool NAT 12例)、5例のHCV感染例 (すべてminipool NAT)、2例のHIV感染例 (献血者1名、minipool NAT) が確認された。

4. 原因血液と当該献血者

原因血液は、MAP: 14例 (HBV: 10、HCV: 3、HIV: 1)、FFP: 7例 (HBV: 5、HCV: 1、HIV: 1)、PC: 6例 (HBV: 5、HC

V:1)であった。当該血液はすべて現行の日赤スクリーニング検査判定基準「HBs抗原(RPHA法)、HBc抗体(HI法)、HCV抗体(PA又はPHA法)」に合格した製剤であったが、保管検体を用いた事後のPCR検査で陽性と判定されたものであった。更に、当該献血の前後に採血された血液についても調査したところ、大多数はウィンドウ期の献血血液と推定された。献血者は比較的若い世代であった。

5. 発生頻度

1998年の東京都の輸血モニター病院での総輸血単位数(1,877,258単位)と輸血患者数(124,846人)、全国血液センターの実総供給単位数(18,326,727単位)から全国の輸血患者数を算出すると121.9万人となる。この数と1999年に確認された症例とで輸血によるウイルス感染症の頻度を推定すると、HBVで6.1万輸血患者に1例、HCVで24.4万輸血患者に1例、HIVで61万輸血患者に1例となった。

6. 患者背景と臨床経過

HBV感染例の平均年齢は、58.5歳(17~87)、男女比は12:8、原疾患は、血液疾患5例、固形癌6例、心臓血管1例、胃潰瘍3例、その他5例であった。輸血後の経過は、HBV-DNAの陽性が平均14.2週目(n=8)に、HBs抗原の陽性が平均19.8週目(n=19)に、ALT100IU/L以上の初発が平均18.9週目(n=10)に認められた。HBs抗原の陽転又はHBV-DNAの陽性化から24週以上の追跡調査が実施されている症例のうち、現在(平成12年2月)までに3例の持続感染例が確認された。HCV感染者の平均年齢は、56歳(38~75)、男女比は4:1、原疾患は、血液疾患2例、固形癌1例、胃潰瘍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9.4週目に(n=2)、HCV-RNAの陽性が平均10.1週目(n=4)に、HCV抗体の陽性が平均13.1週目(n=3)に認められた。

V. 考察

1999年に確認された輸血血液との関連性が考えられた症例は、自発報告症例の解析によって確認された例(HBV:5例)に献血後情報に係わる遡及調査によって確認された例(HBV:15例、HCV:5例、HIV:2例)を加えると、計27例となった。新たにHIV感染例が確認されたことから、その発生頻度を推定すると61万輸血患者に1例と推定された。原因血液の大多数は若年者層からのウィンドウ期の献血血液と推定さ

れた。しかし、献血者での感染経路は不明であった。我が国のHIV抗体陽性献血者数は年々漸増し、1998年には56名、1999年には63名が確認されており、献血者10万人あたり各々0.91人、1.03人と過去最悪の数値となっている。主要ヨーロッパ諸国の献血血液陽性者率と推定国民感染率に対する比は、0.2~1.4の範囲にあるのに対し、我が国では6.0と異常に高い。つまり、検査目的で献血システムが利用されていることが考えられている¹⁴⁾。このような背景から、ウィンドウ期献血のリスクが危惧されており、現実に1997年に1例、そして今回2例(献血者は1名)の輸血によるHIV感染例が確認された。このことから、ウィンドウ期の短縮を目的とした高感度検査法の導入が必要となるが、これについては、1999年10月10日より輸血用血液に対するminipool(500検体プール)NATが新たな対策として導入され、2000年2月には50検体プールNATに改善された。ただし、検査施設が2箇所と限られており、また検査時間も2~3日かかることから、有効期間の短い血小板製剤については、NAT終了前に使用されることもある。また、HBVはHCVに比べて増殖速度が遅く、ウィンドウ期間中のウイルス量が少ないため(10²-10⁴genome-eq/mL)、minipoolNATにおいても検出しにくい感染性のある献血血液の存在が考えられており、個別NATが必要とされている^{15,16)}。更に、個別NATにおいても検出不可能な感染性のある血液が存在することから^{13,17-19)}、引き続き輸血後感染症の監視体制を保持していくことが必要である。また、国民全体に安全な輸血医療に対する理解を一層深めていただくための広報活動が必要である。また、新たな感染を防止していくために、血液センターにおいてはルックバックへの積極的な対応が、国においては公衆衛生学的な安全対策及び不幸にも感染被害を受けてしまった患者への救済制度の導入に向けての積極的な検討が必要である。一方、ウイルス感染以外に、我が国で初めてヒトでのバベシア感染症が確認された²⁰⁾。患者及び原因と考えられた献血者とも海外渡航歴、野外活動はなく、また献血者にはバベシア感染を疑わせるような自覚症状がまったくなかったことから感染経路を推定することはできなかった。バベシア症は赤血球内寄生原虫でマダニにより媒介され、本来動物の寄生原虫と考えられている。ヒトバベシア症は1957年にユーゴスラヴィアで初めて報告されたが、欧米からの報告がほとんどである。我が国では

動物に関する報告²¹⁾はあるがヒトでの報告は今回が初めてである。今回、原因と考えられた献血者は不顕性感染していた可能性が強く、他にも同様な感染者の存在も予想されることから、疫学的調査が必要である。B. microtiの感染は健常者では不顕性感染となることが多いが、脾臓摘出者では容易に発症することを念頭に原因不明の発熱と溶血性貧血の患者に遭遇した場合にはバベシアなどの原虫感染も念頭に置く必要がある。

参考文献

1. 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.
2. Yoshida M, et al. Post-transfusion fulminant hepatitis B after screening for hepatitis B virus core antibody. Lancet. 1992; 339:253-4.
3. 野澤靖美ほか. HBc抗体測定導入後に発症した輸血後B型劇症肝炎の1例. 肝臓, 1993; 34: 433-6.
4. 伊波政治ほか. 輸血後B型肝炎の1例. 日本輸血学会雑誌, 40: 959, 1994
5. 武田敏雄ほか. 輸血後急性B型肝炎が疑われた1例. 日本輸血学会雑誌, 43: 195, 1997.
6. 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.
7. 長田広司ほか. 第2世代HCV抗体スクリーニングで陰性の血液の輸血によるC型肝炎の発症率. 肝臓, 95:189, 1994.
8. 永山亮造ほか. HCV感染早期のHCV抗体陰性時期での献血に由来する輸血後C型肝炎の1例. 肝臓, 39:73-6, 1998.
9. 竹内治子ほか. 血球貪食症候群に合併したウインドウ期の血小板製剤の輸血でキャリアとなったB型肝炎の一例. 日本小児科学会雑誌, 102: 274, 1997.
10. 横山恭典ほか. 輸血後急性B型肝炎の一例. 消化器学会関東地方会, 1997.
11. Arai M et al., Posttransfusion hepatitis B infection after revised screening for hepatitis B. Int J Hematol, 69,61,1999.
12. 和田恵美子ほか. 血小板輸血後、B型肝炎を発症した再生不良性貧血症例の検討. 日本輸血学会雑誌, 44: 496-500, 1998.
13. 百瀬俊也ほか. PCR法でも見出せないウイ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.
14. 木原正博: 日本のHIV感染の状況. 日本輸血学会雑誌, 45: 522-5, 1999.
15. Sacher RA., et al. Prevention of transfusion-transmitted hepatitis. Lancet, 355: 331-2, 2000.
16. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases: report of the interorganizational task force on nucleic acid amplification testing of blood donors.

- Transfusion, 40: 143-159, 2000.
17. Schuttler CG et al., Hepatitis C virus transmission by a blood donation negative in nucleic acid amplification tests for viral RNA. Lancet, 355: 41-2, 2000.
18. Elghouzzi MH, Courouze AM, Magnius LO, et al., Transmission of hepatitis B virus by HBV-negative blood transfusion. Lancet, 346: 964, 1995.
19. van der Poel CL., Ten Veen JH., Reesink HW., et al., Transmission of hepatitis B virus by HBV-DNA PCR negative blood transfusion. Vox Sang., 67: (S2): 41, 1994.
20. 斎藤あつ子ほか：本邦におけるヒトへの Babesia 寄生のはじめての証明. 感染症学雑誌, 73: 1163-4, 1999.
21. 塩田恒三ほか：日本のネズミからはじめて見出されたバベシアに関する研究. 寄生虫学雑誌, 32: 165-75, 1983.

学会発表

1. 菊地 秀、稲葉 頌一、上司 裕史
小西 奎子、高木 正剛、瀧本 眞
田所 憲治、田中 英夫、田村 潤
成松 元治、藤井 壽一、片山 透
輸血後肝炎の発生調査.
血液事業, 22: 233, 1999.
2. 高橋 雅彦、川手 華与、田所 憲治
輸血感染症の現状.
血液事業, 22: 232, 1999.
3. 藤村 佳世子、松本 千恵子、光永
滋樹、田所 憲治、十字 猛夫.
HCV-RNA 検出と抗原別抗体の解析-輸
血後感染症(疑い)症例について-
日本輸血学会雑誌, 45: 236, 1999.
4. 高橋 雅彦、池田 和代、嶋田 英
子、柴 雅之、松本 千恵子、川手 華与、
小口 隆、矢作裕司、平川 慎一、藤村
佳世子、光永 滋樹、田所 憲治、十字
猛夫. 過去6年間に血液センターに報告され
た輸血副作用の推移.
日本輸血学会雑誌, 45: 201, 1999.
5. 田所 憲治. 輸血感染症報告の現状
と血液センターの安全対策.
日本輸血学会雑誌, 45: 143, 1999.

図1 医療機関からの自発報告症例の解析結果

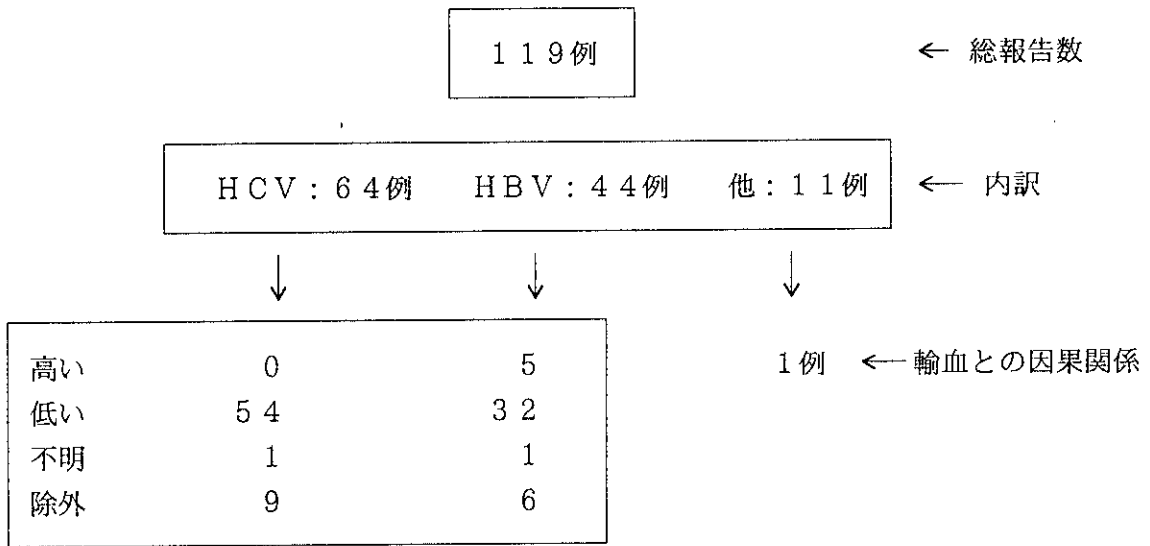
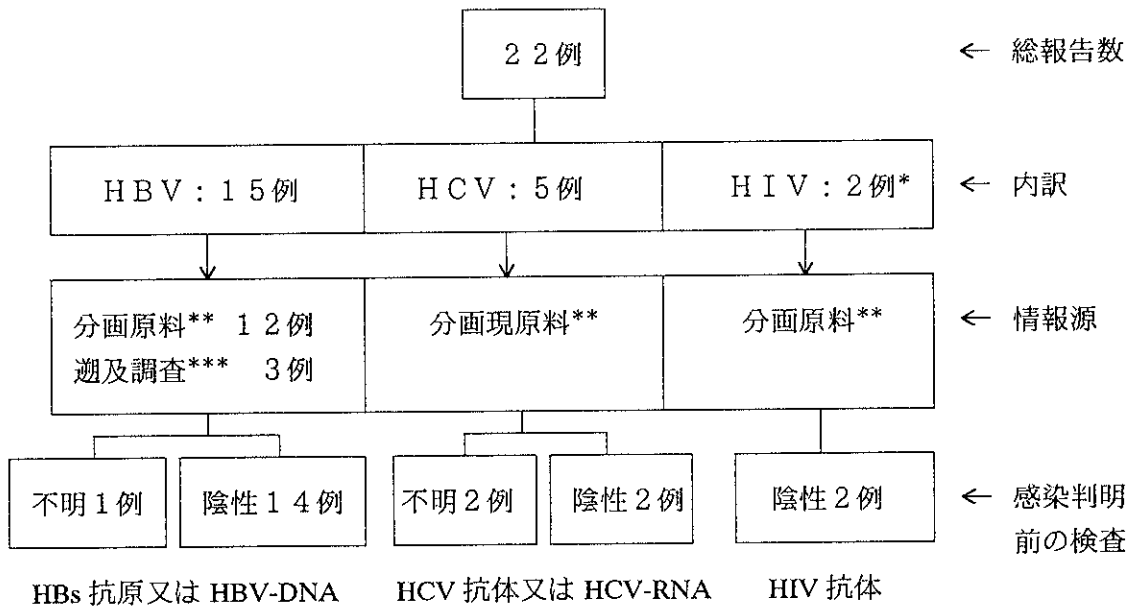


図2 献血後情報から判明した輸血後感染症



* : 献血者は1名 ** : 分画原料の minipool NAT の遡及調査

*** : minipool NAT 陽性献血者の前回献血血液又は自発報告症例の解析から見出された NAT 陽性血液と同一採血番号の血液に対する調査で確認された症例

図3 輸血によって感染した可能性の有る症例数

ウイルス	情報源		
	自発報告	minipool *	遡及調査
HBV	5	12	3
HCV	0	5	0
HIV	0	2**	0
バベシア	1	0	0

* : 分画原料の minipool NAT ** : 献血者 1 名

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

- 1) 課題 1 : 輸血後肝炎発生頻度の推移（大阪）
- 2) 課題 2 : HCV抗体陽者への献血自粛要請通知
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調査部)

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)

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

課題 1：輸血後肝炎発生頻度の推移（大阪）

課題 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

分担研究者： 田中 英夫（大阪府立成人病センター調査部主幹兼調査係長）
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）

研究要旨：【課題 1】1999 年 1 月～99 年 9 月に当センターで手術時に輸血を受けた 48 名を厚生省肝炎連絡協議会の診断基準に従い判定したところ、肝炎発症者はいなかった。1986 年以來当センター症例における輸血後肝炎発生率は、HCV 抗体スクリーニング導入前 9.4%（37/394）、第 1 世代当時 4.2%（9/213）第 2 世代導入後 0.17%（1/590）となった。高単位輸血の普及により、1 受血者当たりの平均輸血本数は減少する傾向にあった。また、自己血輸血者の増加により、同種血輸血を受ける者は減少傾向にあった。

【課題 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を検討するために、大阪府赤十字血液センターの献血者における陽性通知該当者割合を暦年毎に初回献血者と複数回献血者に分けて計測した。複数回献血者ではこの割合が 1993 年から 97 年の間に、男で 61%（0.23%から 0.06%に）、女で 78%（0.27%から 0.06%に）減少した。初回献血者においても、1993 年から 95 年にかけて減少を示した。1968 年～76 年生まれの若年男性献血者では、1993 年～97 年の間、初回献血者も複数回献血者もともに、陽性通知該当者割合は横ばいであった。以上のことから、HCV 抗体陽性者への献血自粛要請通知は、5 年間で複数回献血者のセルフセレクションに大きく寄与したが、若年男性の陽性通知該当者は、通知内容に従わない傾向が強いと推測された。

課題 1：輸血後肝炎発生頻度の推移（大阪）。

1-A. 研究目的

大阪における輸血後肝炎発生頻度を計測し、過去の輸血後非 A 非 B 型肝炎発生頻度と比較する。

1-B. 研究方法

調査対象は、1999 年 1 月から同年 9 月に大阪府立成人病センターで手術時に同種血輸血を受けた患者のうち、①肝疾患の既往歴のある者、②術前検査のうち、S-GPT が 36U/L 以上の者、HBsAg 陽性の者、HCV 抗

体陽性の者、③肝、胆、膵の手術症例、④術後 90 日以内に死亡した者、⑤院内で供給された血液を同時に受血した者、を除外した 48 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 1998 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。

1-C. 研究結果

表 1-1 に対象者の属性を示す。平均年齢は 62.9 歳、平均輸血本数は 4.4 本であった。対象者は消化器疾患の患者が 27%（13 人）と最も多く、次いで泌尿器科の患者（21%、10 人）が多かった。

輸血本数別に発生率をみたが、術後の合併症や薬剤性の肝障害を除いて「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 1-3 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 0.17%（1/590）と激減していた。また、高単位輸血の普及により、1 受血者当たりの平

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。これらの ALT の変化は、術後の合併症や薬剤性の肝障害では説明がつかなかった。術後 28 日目に HCV 抗体が陽転しており、HCV 抗体ウィ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。

1-D. 考察

HCV 抗体スクリーニング導入によってそ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ていることが引き続き確認できた。

課題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

2-A. 研究目的

輸血によるHCV感染を防止するための方策の1つとして、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がある（抗体産生能の低下や、検査上の過誤による偽陰性判定リスクの回避として）。

その手段の1つに、1992年2月から開始したHCV抗体陽性献血者（ 2^5 - 2^{11} の者はGPT ≥ 6 IU）に対する陽性通知と以後の献血行動自粛要請がある。この方法によって、1992年2月以後の複数回献血者は、HCV保有率の極めて低い集団になることが期待できる。

昨年度までの研究で、①一般健常人におけるHCV抗体陽性率は出生年代でほぼ一定と考えられること、②献血自粛要請が始まった1992年2月以後の献血者における陽性通知該当者割合の推移を調べ、その減少傾向を出生年代別にみることによって、献血自粛要請の効果が評価できること、③大部分の出生年代では1992年以後この割合が大きく低下したが、男の1968～76年生まれでは、明らかな減少効果は認められなかった（図1）。

そこで、今年度は同じ集計対象をさらに1992年以後の初回献血者と複数回献血者に分けて詳しく集計する。これにより、男の1968年～76年生まれでHCV陽性通知該当者割合が低下しなかった理由を考察する。

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、暦年

毎の6期間で1人1件にする。これらをさらに、献血歴の有無から1992年以後の初回献血者と複数回献血者に分類する。暦年単位で計算するので、1992年の集計対象は、この場合全員が初回献血者に分類されることになる。この2群をさらに出生年代に分けた。これによって、男女別出生年別、献血暦年別、1992年2月以後の献血経験別（初回か2回目以後か）にHCV陽性通知該当者割合を算出した。

2-C. 研究結果

男の1993年の複数回献血者の割合は43.7%（88,366/202,411）であったが、その後次第に増加し、1997年には69.8%（113,076/161,942）と、4年間で26%増加した（図2）。女の1993年の複数回献血者の割合は38.2%（57,478/150,507）であったが、その後次第に増加し、1997年には64.6%（81,717/126,458）と、4年間で27%増加した（図2）。

男のHCV陽性通知該当者割合は、初回献血者では1993年の0.87%をピークに1995年の0.60%まで減少し、それ以後はほぼ横ばいとなった。複数回献血者では、1993年の0.23%から1996年の0.09%まで減少した。率にして61% $\{(0.23-0.09)/0.23 \times 100\}$ の減少を示した（図3）。女のHCV陽性通知該当者割合は、初回献血者では1993年の0.77%をピークに1995年の0.46%まで減少し、それ以後はほぼ横ばいとなった。これに対し、複数回献血者では、1993年の0.27%から1997年の0.06%まで減少した。率にして78%

{(0.27-0.06)/0.27×100%}の減少を示した(図3)。

1968年～72年生まれの男の献血者の中での、複数回献血者の割合は、1993年には37.9%(12,689/33,505)であったが、その後次第に増加し、1997年には63.7%(18,501/29,063)と、この間に26%増加した(図4)。次に1973年～76年生まれの男の献血者の中での、複数回献血者の割合は、1993年の26.4%(6,533/24,762)から、1997年の54.7%(11,458/20,955)とこの間に28%増加した(図4)。

1968年～72年生まれの男の初回献血者におけるHCV陽性通知該当者割合は、1993年以後では0.25%～0.32%の間でほぼ横ばいであった。また、複数回献血者では、この割合は0.06%～0.09%とほぼ横ばいであった(図5)。1973年～76年生まれの男の献血者でのHCV陽性通知該当者割合は、初回献血者においても複数回献血者においても、いずれも明らかな減少傾向を認めなかった。

2-D. 考察

HCV抗体陽性者に対する陽性通知と以後の献血行動自粛要請は、複数回献血者のセレクションを引き起こし、この結果、献血者全体のHCV保有率が低下することが予想される。本研究の成績では、男女とも①複数回献血者は初回献血者に比べて1/6から1/3の低い陽性通知該当者割合であったこと、②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。

しかしながら、もし、陽性通知をもらった献血者の全員が、以後の献血行動をやめたとすると、複数回献血者の中でのHCV陽性通知該当者は、新規感染者以外にはいなくなるはずであり、その割合は過去に行った成績から推計して0.005%以下(10万人年当たり5以下)に過ぎない。ところが、実際には1997年の時点においても、男0.10%、女0.06%と、新規感染率から推計した陽性通知該当者割合を大きく上回っていた。従って、複数回献血者の中で、陽性通知該当者であった人の大半は、自粛要請通知が送られてきたにもかかわらず、その後も献血行動をとり続けた人であると考えられた。その理由としては、①結果通知を読んでいない、②結果通知を読んでも内容を忘れてしまい、再び献血行動をとる、③検査目的の再献血、④その他の理由による故意の再献血等が推測される。

男女とも、初回献血者においてもHCV陽性通知該当者割合が1993年～96年にかけて低下していた。その理由は、出生コホート効果(献血年が最近に近くなるほど、出生年が後の献血者の占める割合が増加する)の他、献血以外の医療や健診の場におけるHCV抗体測定の際の増大による初回献血者のセルフセレクションが働いたことが考えられる。献血の場以外でHCV抗体を測定する機会が今後さらに増えると、陽性通知該当者割合はさらに低下すると予測できる。

男の1968年～76年生まれに限った集計では、この年代ではHCV陽性該当者割合が低下しておらず、初回献血者も複数回献血者も共にその割合の低下が見られなかった。複数