

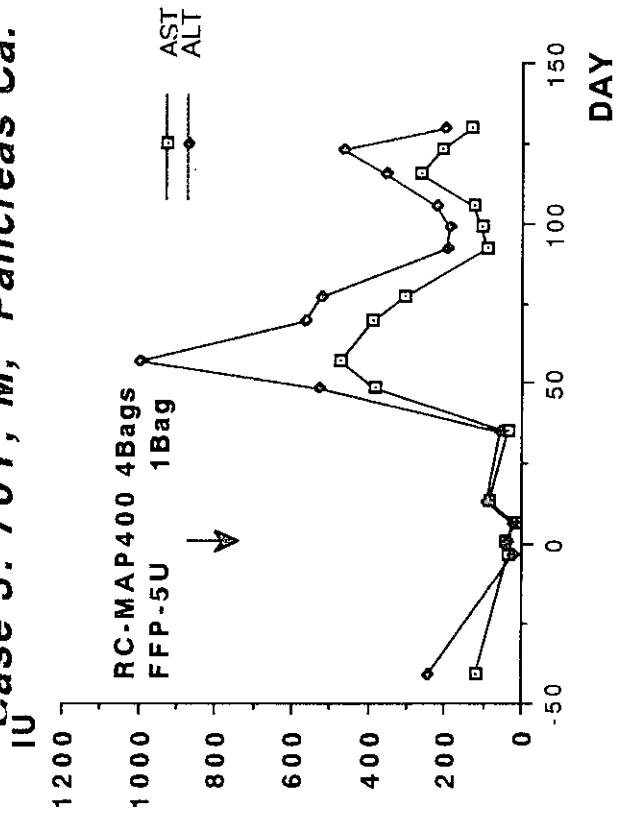
01年 肝炎追跡 149名

		1-5U	6-10U	11-20U	21-30U	計
総人数		72	31	27	19	149
総本数		168	207	282	382	1039
平均本数		2.33	6.68	10.44	20.11	6.97
確診者	人数	1	0	0	0	1
	本数	4	0	0	0	4
	平均本数	4.00	0.00	0.00	0.00	4.00
疑診者 s-ALT 上昇者	人数	7	4	8	3	22
	本数	15	35	122	81	253
	平均本数	2.14	8.75	15.25	27.00	11.50
陰性者	人数	64	27	19	16	126
	本数	168	207	282	382	1039
	平均本数	2.63	7.67	14.84	23.88	8.25

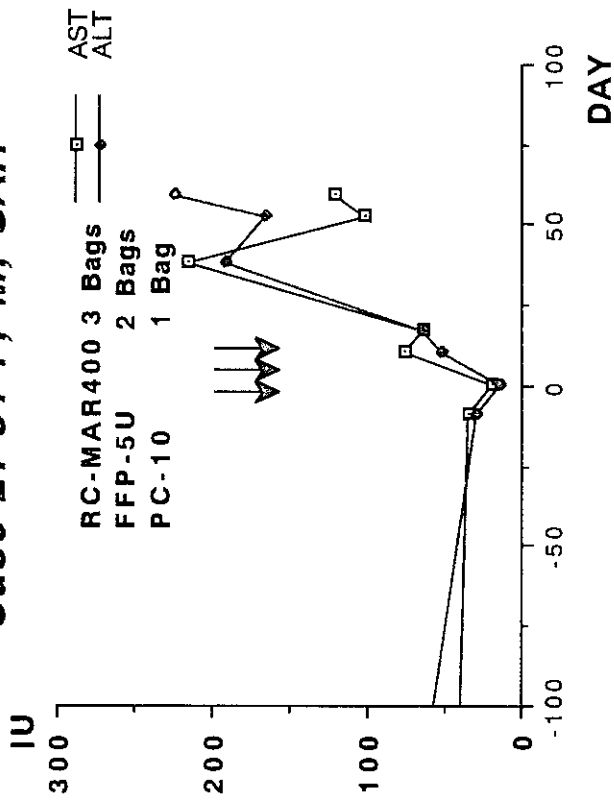
合計 肝炎追跡 3508名

		1-5U	6-10U	11-20U	21-50U	計
総人数		2110	588	460	350	3508
総本数		5167	4379	6508	11044	27098
平均本数		24.52	74.20	140.61	309.46	77.11
確診者	人数	7	5	1	5	18
	本数	21	32	18	129	200
	平均本数	12.67	20.00	18.00	50.67	65.10
疑診者	人数	174	58	99	59	390
	本数	434	437	1403	1791	4065
	平均本数	25.02	68.46	139.67	336.42	102.29
陰性者	人数	1929	525	360	286	3100
	本数	4731	3945	5209	9205	23090
	平均本数	24.73	75.35	145.39	314.03	74.99

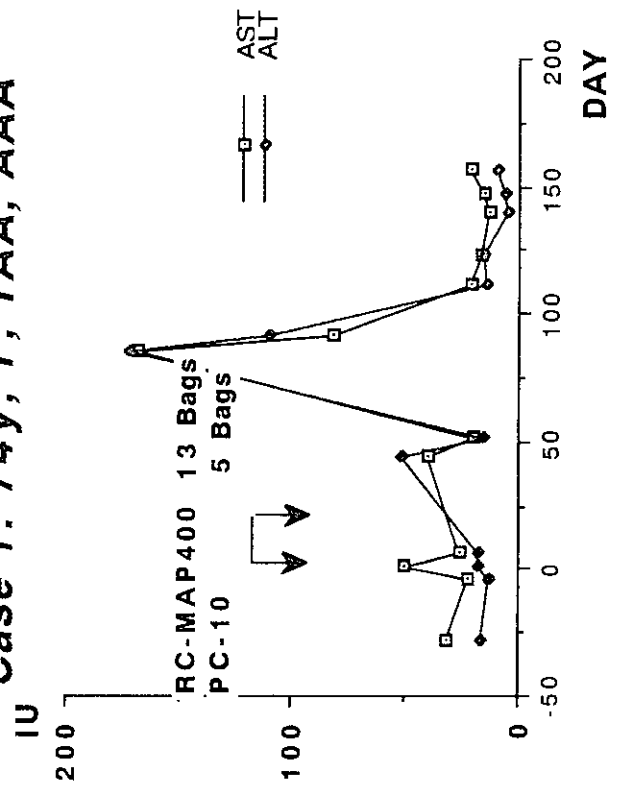
Case 3. 70Y, M, Pancreas Ca.



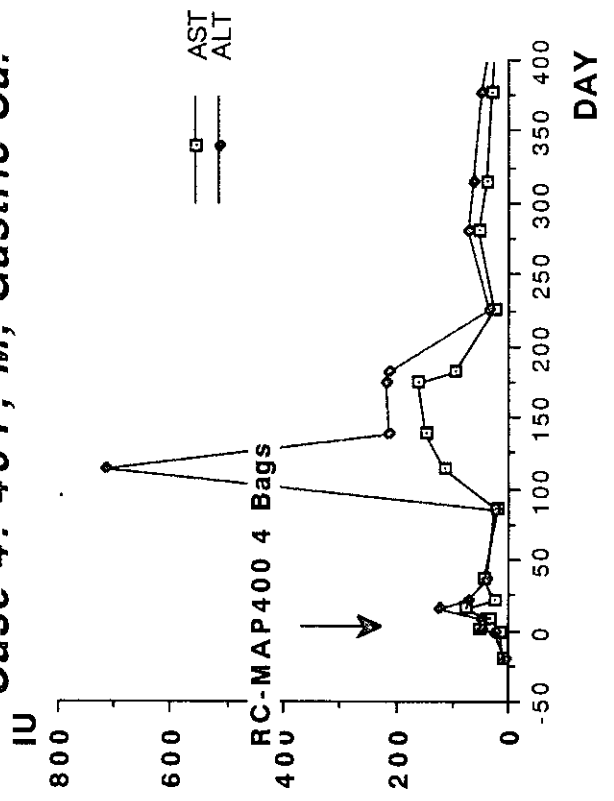
Case 2. 57Y, M, SAH



Case 1. 74y, F, TAA, AAA



Case 4. 40Y, M, Gastric Ca.



分担研究報告書

国立療養所東京病院における輸血後肝炎の実態調査

分担研究者：上司裕史(国立療養所東京病院内科医長)

研究協力者：橋本充恵、原田英治、片山 透(国立療養所東京病院)

研究要旨：2002 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 49 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(0.2%)あったに過ぎない。

A. 目的

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、2002 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 2002 年 1 月から 2002 年 12 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 93 名である。

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 26 名と、経過観察中に脱落した 19 名を除いた 48 名について、輸血後肝炎の発症頻度を調査した。脱落の理由は 5 名が死亡のため、5 名が転院のため、9 名が通院はしていたが採血ができなかった者であった。性別は男性：39 名、女性：9 名、年齢は 65.9 ± 12.6 歳(mean ± S.D.)(29-90 歳)、輸血量は 13.4 ± 14.5 バッグ(1-85 バッグ)、23.8 ± 26.8 単位(2-159 単位)である。また手術に伴う輸血が 39 名(呼吸器外科：23 名、消化器外科：16 名)、それ以外の輸血が 9 名である。

HBs 抗原、HCV 抗体を輸血前に測定した。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 2001 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。

なおここで行われた検査はすべて通常の診療範囲内のものであり、倫理的問題はない。

C. 結果

輸血後肝炎を発症した例は、48 名中 1 名もなかった。輸血後常に一過性に ALT の異常を呈した例が 12 名(25%)あったが、いずれも 100 未満であった。

D. 考案

輸血後 B 型肝炎は、1984 年以降の 19 年間で、759 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は 10.2%(23/226)に発症していたが、第 2 世代 HCV 抗体導入後は 470 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 0.2%(1/470)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 25%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

①2002年の観察では、輸血後肝炎発症例は48名中1名もなかった。

②1984年以降の17年間で、輸血後B型肝炎は759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470名中1名もなかった。

④その結果輸血後肝炎発症率は0.2%と激減したが、輸血後ALTの異常を呈する例が25%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。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tokita H, Murai S, Kamitsukasa H, Yagura M, Harada H, Takahashi M, Okamoto H. TT virus of certain genotypes may reduce the

platelet count in patients who achieved a sustained virologic response to interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 2002;23;105-114.

Tokita H, Murai S, Kamitsukasa H, Yagura M, Harada H, Takahashi M, Okamoto H. High TT virus load as an independent factor associated with the occurrence of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *J. Med. Virol.* 2002;67;501-509.

Yagura M, Fukui H, Murai S, Tokita H, Kamitsukasa H, Harada H, Sumida H. Intrasexual transmission of hepatitis C virus occurring after 42 years of marriage: No relation to HCV RNA titers. *AJG.* 2002;97;2925-2927.

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				平均輸血量 (bags)	供給血対策	
		全症例数	B型	C型	非A非B型 非B非C型		献血制度	献血時検査
① 1963-1964	385	195 (50.6%)				11	売血	HBsAg
② 1965-1967	386	120 (31.1%)				13	売血 + 献血	HBsAg
③ 1968-1970	308	46 (14.9%)				11	献血 (200ml)	HCVAb
1971-1972 ^{a)}	229	41 (17.9%)	19 (8.3%)		22 (9.6%)	14		
④ 1973-1976	290	28 (9.7%)	6 (2.1%)		22 (7.6%)	12	SR, IES	
⑤ 1977-1983	430	75 (17.4%)	4 (0.9%)		71 (16.6%)	15	RPHA	第1世代
1984-1986 ^{b)}	120	19 (15.9%)	0 -	17 (14.2%)	2 (1.7%)	14		
⑥ 1987-1989 ^{b)}	106	9 (8.5%)	0 -	6 (5.7%)	3 (2.8%)	10	成分献血	第2世代
⑦ 1990-1991	63	3 (4.8%)	0 -	2 (3.2%)	1 (1.6%)	14		
⑧ 1992-2002	470	1 (0.2%)	0 -	0 -	1 (0.2%)	15		

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

分担研究報告書

本邦における HEV 抗体測定による HEV 感染についての疫学的検討
—輸血による E 型肝炎感染を踏まえて—

分担研究者 清澤研道 信州大学医学部内科教授
共同研究者 田中栄司 信州大学医学部内科助教授

研究要旨：E 型肝炎は A 型肝炎同様経口感染するウイルス肝炎であり、輸血による感染は考えられない。しかしながら輸血による E 型肝炎が発生したとの報告があった。E 型肝炎が輸血により感染することは極めてまれなことと思われるが、献血者の中に E 型肝炎ウイルス（HEV）の保有者が存在することを意味している。そこで一般健常者のなかに HEV 抗体を測定することにより HEV キャリアがどの程度存在するかを明らかにすることは重要な課題である。今回 C 型肝炎多発地域と非多発地域での疫学調査を行なった。その結果、HEV 感染は、低率であるが本邦で内在している可能性が示唆された。今回検討した地域では男性で HEV 感染率が高い傾向がみられた。

A. 目的

E 型肝炎は A 型肝炎同様経口感染するウイルス肝炎であり、本邦では輸入感染症として散発的に起こる疾患として理解され、輸血による感染は考えられない。しかしながら輸血による E 型肝炎が発生したとの報告があった。E 型肝炎が輸血により感染することは極めてまれなことと思われるが、献血者の中に E 型肝炎ウイルス（HEV）の保有者が存在することを意味している。そこで一般健常者のなかに HEV 抗体を測定することにより HEV キャリアがどの程度存在するかを明らかにすることは重要な課題である。今回 C 型肝炎多発地域と非多発地域での疫学調査を行なった。

B. 対象と方法

C 型肝炎多発地域としてすでに疫学調査をした地域 1 における、検診受診者 478 名（男 211、女 267、平均年齢 56.2 歳）を対象とした。対照地域として C 型肝炎非多発地域である地域における検診受診者 775 名（男 190、女 585、平均年齢 57.1 歳）である。

HEV 抗体は、HEV 遺伝子 ORF 2 の組換えバキュロウイルスを昆虫細胞にて発現させ、得られたウイルス様中空粒子を固相抗原として、ELISA 法で IgG 型、IgM 型 HEV 抗体を測定した。

HCV 抗体、HAV 抗体は ELISA 法で検査した。

C. 結果

1) 肝炎ウイルスマーカーの陽性頻度

表 1 に地域 1 と地域 2 における HCV 抗体、HAV 抗体、IgG 型 HEV 抗体、IgM 型 HEV 抗体の陽性頻度を示した。HCV 抗体は地域 1（31.5%）、地域 2（2.1%）と地域 1 で有意に高頻度である

が、HAV 抗体は地域 1 で 65.3%、地域 2 で 71.3% で有意差はない。IgG 型、IgM 型 HEV 抗体は地域 1 で各々 6.7%、0.4%、地域 2 では 4.6%、0% であり有意差は全くない。このことは C 型肝炎の感染と E 型肝炎の感染は関係が無いことを示している。また E 型肝炎は A 型肝炎ほど日本においてはかつて流行していないが、約 5% に E 型肝炎感染の既往者がいることを示している。また IgM 型 HEV 抗体陽性者が 0.4% いることは低頻度であるが日本においても潜在的に E 型肝炎が存在していることを示している。このことから、今も昔も E 型肝炎は低頻度であるがわが国に存在していることを示している。

表 1. 肝炎ウイルスマーカーの比較

	地域 1 n=478	地域 2 n=775	P
HEV 抗体			
IgG 型	6.7%	4.6%	>0.2
IgM 型	0.4%	0.0%	>0.2
HCV 抗体	31.5%	2.1%	<0.001
HAV 抗体	65.3%	71.8%	>0.2

2) 両地域における HAV 抗体と HEV 抗体の年齢別陽性頻度

地域 1 と地域 2 の HAV 抗体の男女別・年齢別陽性頻度を図 1 に示した。HAV 抗体は両地域で男女別、年齢別にほとんど同じパターンを示している。また、図 2 に HEV 抗体の男女別・年齢別陽性頻度を示した。両地域とも男性に HEV 抗体の陽性頻度が若干高かった。また HAV 抗体も HEV 抗体も 40 歳以上に陽性頻度が高まっていた。HEV 抗体は 70 歳以上で地域 1 の男性で約 18%、地域 2 の男性で約 22% と陽性率が高かった。

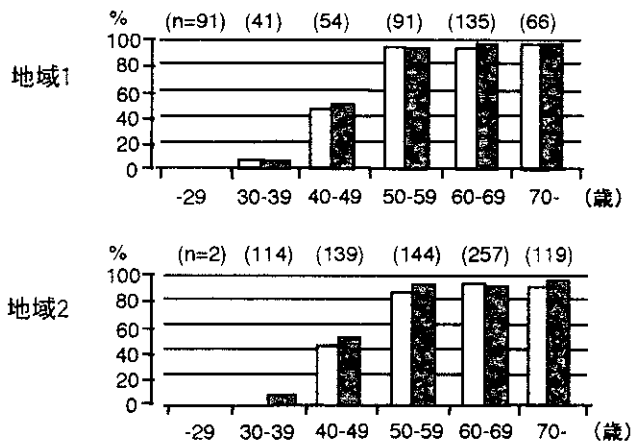


図1：年齢別、性別でのHAV抗体陽性率
□男性、■女性。

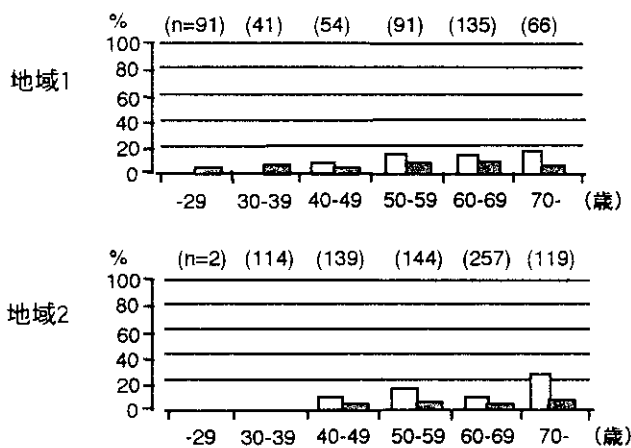


図2：年齢別、性別でのHEV抗体陽性率
□男性、■女性。

D. 考察

A型肝炎もE型肝炎も経口感染するウイルス肝炎であり、輸血により感染することは極めて希な事である。輸血で感染するという事は、献血した時に偶然血清トランスアミナーゼが正常の感染直後の潜伏期に一致した時期と考えられる。実際、輸血されたレシピエントがA型肝炎を発症し、ドナーもその直後にA型肝炎を発症した例の報告がある。

E型肝炎は日本にはないものと考えられていたが、最近の研究によりそれほど希なものでないことが言われたしている。特に豚などの人畜共通の感染形態をとることが最近の研究から言われたしている。今回の我々の成績からも頻度は低いものの一般健常者にHEVキャリアあるいはHEV潜伏期の人が存在することが示唆された。これらの結果は北海道において輸血後E型肝炎

の報告がなされたがその裏づけとなるものであると考えられた。

E型肝炎が従来言われている輸血後非A非B型肝炎の中に存在するものか今後検証する必要がある。

E. まとめ

1. C型肝炎多発地域と非多発地域での肝炎ウイルスマーカーの疫学調査を行なった。
2. その結果、HEV感染は、低率であるが本邦で内在している可能性が示唆された。
3. 今回検討した地域では男性でHEV感染率が高い傾向がみられた。
4. C型肝炎とE型肝炎の感染には関係が見られなかった。
5. IgM型HEV抗体陽性者が存在したことは、わが国の一般健常者にHEV保有者が存在し、輸血後肝炎の原因となりうることを示唆するものと考えられた。ただしこれら症例についてはPCR法によりウイルスの存在を確認する必要がある。
6. E型肝炎が従来言われている輸血後非A非B型肝炎の中に存在するものか否かを今後検証する必要がある。

参考文献

1. 田中栄司、清澤研道. E型肝炎. 肝臓 42: 114-119, 2001.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 書籍

- 1) Kiyosawa K.: GB Virus C (Hepatitis G Virus) Antimicrobial Therapy and Vaccine Apple Trees Productions, LLC, New York, 2002; 1185-1188.
- 2) 清澤研道: ウイルス肝炎、肝胆膵、総合医学社、東京、2002; 98-105.
- 3) Kiyosawa K., Tanaka E.: Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis C Sarin SK Hepatitis B and C. Elsevier Science, New Dehli, 2002; 315-329.

2. 雑誌

- 1) Higuchi M, Tanaka E., Kiyosawa K.: Epidemiology and clinical aspects on hepatitis C. Jpn J Infect Dis, 2002; 55, 69-77.
- 2) Gad A., Kiyosawa K., et al.: Clinical significance of TT virus infection in

- maintenance hemodialysis patients of an endemic area for hepatitis C infection. *Hepatol Res*, 2002; 22: 13-19.
- 3) Kimura T., Kiyosawa K., et al.: Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen and their correlation to virus load. *J Clin Microbiol*, 2002; 40: 439-445.
 - 4) Aoyagi K., Kiyosawa K., et al.: Performance of a conventional enzyme immunoassay for hepatitis C virus core antigen in the early phases of hepatitis C infection. *Clin Lab*, 2002; 47: 119-127.
 - 5) Kiyosawa K., Tanaka E.: Characteristics of Hepatocellular carcinoma in Japan. *Oncology*, 2002; 52(Suppl): 5-7.
 - 6) Kiyosawa K.: Characteristics of liver cancer in Japan comparison with liver cancer in foreign countries. *Hepatol Res*, 2002; 24: S4-S10.
 - 7) Kiyosawa K.: Trend of liver cirrhosis as percutaneous lesions. *Hepatol Res*, 2002; 24: S40-S45.
 - 8) Kiyosawa K.: Proposals for decreasing liver cancer. *Hepatol Res*, 2002; 24: S68-S73.
 - 9) 清澤研道: C型肝炎の診断法の進歩. : *Pharma Medica*, 2002; 20: 13-16.
 - 10) Fujiwara K., Kiyosawa K. et al.: Association between severity of type A hepatitis and nucleotide variations in the 5' non-translated region of HAV RNA. *Gut*, 2002; 51: 82-88.

分担研究報告書

輸血後肝炎の発生状況およびE型肝炎ウイルスと輸血との関わり

分担研究者 小西 奎子

国立金沢病院第2臨床検査科長

研究協力者 棚橋 真規夫、高岡 幸子、伊藤 節子

国立金沢病院臨床検査科

研究要旨：2000年から2002年の3年間で輸血後3ヶ月間以上経過観察可能であった392例には、肝炎発症またはHCV抗体陽性化が6例にみられた。HCV抗体が陽性化した2例は、HCV RNAの精査から輸血による感染は否定され、輸血後肝炎の発症率はこの2例を除く4例1.02%であった。PHA法によるHCV抗体スクリーニング開始の1992以降の11年間では、平均輸血量5.1本で1.00%（12/1201例）の発症率であった。いずれも非A非B型であり、63.6%（7例/11例）にはTTVの関与が考えられた。168例についてE型肝炎ウイルス（HEV）抗体を測定した結果、輸血前陽性10例6.0%、判定保留2例1.2%であり、平均年齢75歳では7.2%のHEV感染既往であった。陰性の156例には輸血後の抗体陽性化は見られず、輸血に伴うHEVの感染は認めなかった。

A. 研究目的

NAT法の導入によって、現在ではC型輸血後肝炎は殆どみられず、僅かにB型輸血後肝炎の発症がみられるに過ぎない。しかし、非B非C型輸血後肝炎は約1%に発症していることから、輸血後肝炎発生状況を継続してモニターし、肝炎の原因を明らかにして予防に役立てる。また、人畜共通の肝炎ウイルスであるHEVの輸血による感染例が証明されたことから、HEVの感染状況と輸血を介する感染の可能性について検討する。

B. 研究方法

輸血後3ヶ月間以上経過観察可能であった、2000年135例、2001年122例、2002年135例の計392例を対象に、ALP・AST・ALT・LDH・γ-GTPの5項目で経過観察し、1996年3月設定の診断基準（厚生省肝炎連絡協議会）に準じて輸血後肝炎を診断した。肝炎発症の5例とHCV抗体陽性化の1例計6例について肝炎関連マーカーを測定し、肝炎の原因と輸血との関わりを明らかにした。測定は、HBs抗原・抗体はPA法、HBc抗体はEIA法、HCV抗体はFEIA法であり、TTVはPCR法によってTTV

DNAを測定した。

168例について輸血前と輸血後4週目および6～8週目の検体を対象に、IgGとIgMクラスのHEV抗体を測定した。測定は組換えHEV抗原を用いたEIA法（デンカ生研）によった。

C. 研究結果

1. 輸血後肝炎が疑われた6例の肝機能と肝炎ウイルス関連マーカー（表1）

6例中5例は輸血後肝炎の診断基準を満たした。ASO（閉塞性動脈硬化症）の手術を受けHCV抗体が陽性化した症例3は輸血後肝炎の診断基準に該当しなかった。しかし、症例3は透析患者であり、輸血前のS-ALT値は2IU/Lと低値であったが、輸血後8週目に27IU/L、10週目に64IU/Lのピークを示し、16週で3IU/Lに復し、輸血後8～15週にかけて20IU/L以上の異常値を示した。症例3にはHCVの感染と肝障害があったと解釈出来る。

症例1（83歳M）と症例2（81歳F）は、輸血前のTTV DNAは陰性であり、肝炎の発症と共にTTV DNAが陽性化した。Genotypeは、症例1が2型であり、症例2が1a型であった。1a型TTVの感染があった症例2には3本のMAP

表1. 輸血後肝炎が疑われた症例の肝機能と肝炎ウイルス関連マーカーの所見

症例	年齢	性別	基礎疾患	輸血量 単位数 (本数)	S-ALT異常		肝炎ウイルス関連マーカー								
					max	期間(週)	輸血前				輸血後				
							HBsAg	HBsAb	HCVAb	TTV	HBsAg	HBsAb	HCVAb	TTV	
症例 1	83	M	貧血	MAP 6 (6)	147	8~13	-	-	-	-	-	-	-	-	+
症例 2	81	F	心不全 貧血	MAP 4 (3)	375	2~8	-	+2 ⁵	-	-	-	-	+2 ⁵	-	+
症例 3	67	M	透析患者 ASO	MAP 2 (1)	64	8~15 (ALT 20)	-	-	-	nt	-	-	+3.8	nt	nt
症例 4	72	F	卵巣癌	MAP 2 (1)	945	2~3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
症例 5	71	M	胃潰瘍	MAP 8 (5)	1056	(6~8) ~持続	-	-	-	nt	-	-	+1.6	nt	nt
症例 6	80	M	狭心症	MAP 5 (3)	239	10~12	-	>+2 ⁸	-	nt	-	>+2 ⁸	-	nt	nt

<測定法> HBs抗原・抗体 : PA法 検体希釈倍数
HCV抗体 : FEIA法 COI値
TTV : TTV DNA PCR

が輸血された。そのうちの1本が1a型TTV DNA 10³コピー/ml陽性血であり、輸血に伴うTTVの感染と肝炎発症が証明された。

症例3(67歳M)と症例5(71歳M)はHCV抗体が陽性化し、C型肝炎と診断されたが、HCVの感染と輸血との関連については、症例3は輸血後4週目にHCV抗体が陽性化し(+6.6 EIA 価)、肝機能異常は輸血後8週目におこった。しかし、HCV RNAは輸血前にすでに2.9×10⁶/ml陽性であり、輸血された2単位・1本のMAPはHCV RNA陰性であって、HCVの感染は輸血によるものではなかった。この症例の結果から、輸血以外の水平感染による、肝障害発症までのHCVの潜伏期間は8週間以上であると考えられる。

症例5(71歳M)は輸血後8週目にT-Bil 6.9 mg/dl、ALT 1571 IU/L(Max 値)で急性肝炎を発症した。HCV抗体は9週目に陽性化し(+2.1 COI)、以降C型肝炎の典型的な経過をとって慢性化した。HCV RNAは、輸血前と2週目は未測定であるが、測定可能であった5週目にはすでに陽性化し、9.4×10⁶コピー/mlのピーク値を示した。また、Donor血5本はいずれもHCV PCR陰性であって、感染は輸血とは無関係であった。感染の時期については、輸血後5週目でウイルス量がピーク値であることから、HCVの陽性化は輸血後4週目以前にあると考えられ、また、症例3の結果から潜伏期間は少なくとも8週間以上と考えられることから、輸血前、輸血と同一日の初診時に

実施された観血的処置以前の感染であると考えられる。

症例4(72歳F)と症例6(80歳M)にはウイルスマーカーに変化は見られず、非B非C型であった。症例4は非TTVであったが、症例6はTTV DNA未測定である。

2. 輸血後肝炎発症率

2000年から2002年の最近3年間の輸血後肝炎発症は、輸血以外の水平感染によるC型急性肝炎の症例3と症例5を除く4例であり、発症率は1.02%(4例/392例)であった。また、PHA法によるHCV抗体スクリーニングが開始された1992年以降では、平均輸血量5.1本で、1201例中の12例、1.00%の発症率であった。いずれも非B非C型であり、63.6%(7例/11例)にTTV DNAが陽性化し、TTVの関与が考えられた。

3. 輸血後肝炎と考えられた4例の臨床経過

症例1(83歳M)の肝機能障害は8~13週目にみられ、ALTのMax値は147 IU/Lで軽度であった。TTV DNAは2週目陰性、6・8・10・12週目は未測定、13週目に陽性となり、その後陰性化した。

症例2(81歳F)は、肝機能異常が2~8週目、ALTのMax値は375 IU/L、TTV DNAは2・3週目が未測定で、4~10週目に陽性となり、その後陰性化した。

TTV感染の2例は81歳と83歳の高齢であり、いずれも糖尿病の合併があった。臨床的には軽度の肝機能障害であり、慢性化せず、

TTV DNA も陰性化した。

非 TTV であった症例 5 (71 歳 M) の肝機能異常は 2~3 週目にみられ、ALT Max 値は 943 IU/L であった。糖尿病の合併はなかった。

非 B 非 C 型で TTV DNA 未測定 of 症例 6 (80 歳 M) は 10~12 週目に ALT Max 239 IU/L の肝機能異常がみられた。糖尿病の合併症があった。

4. HEV と輸血との関連

168 例を対象に輸血前と、輸血後 4 週および 8 週目について HEV 抗体を測定した。対象者の年齢は、平均 75±15 歳であった。輸血前にすでに IgG-HEV 抗体が陽性であったのは 10 例 5.95% であり、判定保留は 2 例 1.19% であった。計 12 例の IgM-HEV 抗体はいずれも陰性であった。抗体価は 1 例において、輸血前 4.08 COI、輸血後 4 週目 6.03 COI、8 週目 7.14 COI と経過に伴って高くなったが、IgM-HEV 抗体は経過中陰性であり、感染機会は少なくとも輸血前 3 ヶ月以上前であろうと考えられた。また、輸血前 HEV 抗体陰性の 156 例は全例が輸血後 4 週と 8 週目の IgG-HEV 抗体と IgM-HEV 抗体は陰性であり、輸血後の抗体陽性化は見られず、輸血に伴う HEV の感染は認められなかった。

D. 考察

輸血後の肝障害やウイルスマーカーの陽性化の原因は輸血に求められがちである。HCV 抗体が陽性化した 2 例は、保存されていた受血者の PCR によるウイルスの精査と供血者血液のウイルスの検索によって、輸血による感染は否定された。両者の保存血液がなく経過観察データのみでは、この 2 例は輸血後肝炎と診断される可能性が高い。スクリーニング検査に NAT 法が利用されている現在では、輸血後の HBV や HCV の感染は、輸血以外の水平感染により大きな可能性があると考ええる。

最近 3 年間の輸血後肝炎の発症率は、392 例のうちの 4 例 1.02% であり、PHA 法による HCV 抗体スクリーニングが開始された 1992 年以降の 11 年間では、平均輸血量 5.1 本で、1201 例中の 12 例、1.00% であった。いずれも非 B 非 C 型であり、その 2/3 に TTV

の感染があり、1992 年以降の成績 63.6% (7 例/11 例) と最近 3 年間の成績とは同等であることから、今後とも、約 1% の輸血後肝炎が発症し、その原因の 2/3 に TTV が関与することが推測される。

輸血後の TTV DNA 陽性化は、輸血量 5~6 本では約 60% に見られるが、肝炎発症はその僅か 4% に過ぎず¹⁾、TTV の肝炎ウイルスとしての評価は低い。しかし、残っている輸血後肝炎の 60% は TTV に因るものであり、今後とも、TTV による mild な輸血後肝炎は残るものと考ええる。また、コントロール不良の糖尿病合併例の TTV 感染においては、高頻度で肝炎を発症する¹⁾ ことから、TTV は日和見感染の様相を呈するものと考えられ、高齢者や免疫抑制状態の病態においては CMV と同様に注意を要すると考える。

数% と言われる HEV の感染既往が 7.2% とやや高率であったが、対象者の年齢が 75±15 歳であり、高齢者が多いことによると考える。

E. まとめ

最近 3 年間の輸血後肝炎発症率は、392 例中の 4 例 1.02% であった。PHA 法による HCV 抗体スクリーニングが開始された 1992 年以降の 11 年間では、輸血後肝炎発症率は平均輸血量 5.1 本で、1201 例中の 12 例、1.00% であった。輸血後肝炎はいずれも非 B 非 C 型であり、その 2/3 には TTV の感染があった。

168 例について E 型肝炎ウイルス (HEV) 抗体を測定した結果、平均年齢 75±15 歳では HEV 感染既往率は 7.2% であった。HEV 抗体陰性の 156 例には、輸血に伴う HEV の感染は認められなかった。

文献

1) 小西奎子, 前越 大, 高岡幸子: 肝炎ウイルスとしての TT Virus の病因性について. 臨床病理 49 補冊: p172, 2001

学会発表

1) 小西奎子 他: 輸血後に発症した肝炎と輸血との関連. 第 20 回日本輸血学会北陸支部総会, 福井, 10, 12, 2002

分担研究報告書

輸血後感染症報告と輸血後肝機能障害に関する研究

分担研究者 佐藤裕二 北海道大学医学部助教授

研究要旨：北海道大学医学部附属病院（北大病院）および北海道内医療機関について輸血施行患者で、輸血後HBV, HCV, HIV感染症発症例を調査した。調査期間は1998年1月より2002年12月までとした。この期間で北大病院HBV 3, HCV 1, HIV 0例、道内医療機関HBV 15, HCV 12, HIV 0例の発症があった。HBVについては患者及び供血者の塩基配列のホモロジー解析、HCVについては供血者のHCV-RNA (PCR法)、患者血液のHCV-RNA, 抗HCV抗体を検査した。その結果、HBV感染18例中輸血との因果関係(+)1例（塩基配列のホモロジーが全て一致）、疑い1例（一部不一致）であった。HCV感染13例は供血者血液陰性であった。ついで、2000年北大病院で手術と輸血施行した94例について、血清GOT, GPTの推移をみた。GOTの推移では、術前24.5%の患者が異常値で、術後1, 3, 6, 12ヶ月のその割合は、26.3, 18.3, 20.5, 13.5%であった。GPTの推移は、術前26.5%の患者が異常値で、術後1, 3, 6, 12ヶ月では28.9, 18.3, 18.2, 16.2%であった。この中で、重篤な肝機能障害を来したものは食道癌の1例であり、輸血との因果関係は調査中である。

A. 研究目的

輸血による副作用として免疫学的なものやウイルス感染症があげられる。前者の一つとして遅発型溶血（delayed hemolytic transfusion reaction; DHTR）が注目され、抗JK^a、E, K, Fy^a、C抗体があげられ、これらは輸血後肝障害の原因となる可能性がある。また、輸血によるウイルス感染症はNAT検査導入によりHBV, HCV, HIVなどさらに減少したが、依然としてウインドウ期のHBV, HCV, HGV, TTV (Transfusion transmitted virus), CMV, EBVなどによる肝機能障害があげられる。今回、北海道大学医学部附属病院（北大病院）及び北海道内医療機関の輸血後ウイルス感染症の実態調査と北大病院で手術を受けた患者で輸血施行例について術後肝機能GOT, GPTの推移を検討した。

B. 研究方法

1. 北大病院及び道内医療機関より申告のあった輸血後ウイルス感染症（HBV, HCV）を調査した。HBVについては、患者及び供血者の塩基配列のホモロジー解析を施行してその一致の程度を調べた。また、HCVについては供血血液のHCV-RNA, 患者血液のHCV-RNA, 抗HCV抗体を確認した。また、それらの申告のあった患者についてHIVについても調査した。

2. 2000年北大病院において手術症例の内、輸血された任意の94例を対象に術前、術後1, 3, 6, 12ヶ月後の血清GOT, GPTの推移を検討した。

94例の内訳は消化器疾患（全て悪性腫瘍）46, 子宮癌15, 整形外科疾患（全て良性疾患、主に脊椎疾患）33例で、術後の病態が肝機能に影響されないと判断された症例とした。輸血製剤はMAP, FFP, PLTとした

（倫理面への配慮）

輸血は、書面で同意をえた後に施行された。また、患者個人情報やプライバシーに配慮し、匿名化した。

C. 研究結果

1. 輸血後ウイルス感染症の調査

北大病院で輸血後にHBVの感染発症例は1998年0, 1999年1, 2000年0, 2001年1, 2002年1例で、HCV感染例はそれぞれ0, 0, 0, 1例で計4例であった。

道内医療機関では、HBVの感染発症例は1998年1, 1999年1, 2000年4, 2001年3, 2002年6例で、HCV感染例はそれぞれ1, 0, 4, 4, 3例で計27例であった。全体としてHBV感染は18, HCV感染13例に見られた。また、HIV感染はなかった。これらの31例について、輸血と因果関係があると考えられたのはHBVの1例で、HBV-S領域の440塩基及びHBV preC-Core領域651塩基の患者及び供血者の塩基配列が全て一致した。また、HBV 1例が、Genotype C, subtype adr, pre-Core領域において共通変異が見られたが、pre-S-S領域中の1486塩基中4塩基、pre-C-Core領域中の715塩基中3塩基に相違があり、輸血との因果関係疑い

とされた。その他のHBV例、HCV例は輸血との因果関係はなしと判断された。

2. 輸血後血清GOT, GPTの推移

94例中術前GOTが正常値71, 異常値23例(24.5%)であった。術後1, 3, 6, 12ヶ月後の異常値はそれぞれ26.3, 18.3, 20.5, 13.5%であり、輸血後に血清GOTの異常値の割合に変化なかった。

GPTについては術前正常値69, 異常値25例(26.5%)であった。術後1, 3, 6, 12ヶ月後の異常値はそれぞれ28.9, 18.3, 18.2, 16.2%であり、GOTと同様に輸血後血清GPTの異常値の割合に変化なかった。

これらの中で、重篤な肝機能障害を来したものは、食道癌の1例で輸血は1040 ml投与された。術後12ヶ月のGOT 623, GPT 227 IU/Lであったが、6ヶ月のその値は49, 30であり、現在輸血との因果関係を調査中である。

D. 考察

輸血後HBV感染が見られた18症例のうち、輸血と因果関係が明らかであるのは1例、疑い1例であった。いずれも供血者のウインドウ期による感染であった。確定例は1999年度の症例で、NAT検査導入(1999年10月)以前の供血例である。HCV例では13例とも輸血との因果関係はなかった。日本赤十字社の報告では、輸血によるウイルス等の感染が疑われ、2000年に医療機関から赤十字血液センターに自発報告、輸血後情報への対応例で、輸血血液の保管検体にウイルス核酸が検出されたのはHBV 5, パルボB19 1例であったとしている。また、HCV, HIV症例はないとしている。この結果は、NAT検査導入によりウイルス感染は着実に減少しているが、未だ完全ではなく、ウイルス感染症疑い患者には積極的に精査すべきと考えられた。

また、輸血後肝障害の調査結果では、94例と調査例は少ないが輸血後に肝機能障害を来す割合は増加することではなく、安全に輸血が施行されているものと考えられた。また、今回、食道癌の1例に輸血後約12ヶ月でGOT, GPTの上昇を見たが、6ヶ月では100 IU/L以下であった。輸血後肝炎の診断基準(厚生省肝炎研究連絡協議会)によると輸血後2週以降6ヶ月の間に、ALTが100 IU/L以上の肝機能障害が発生し、継続的に2週以上に及んだ場合としている。従って、基準から除かれるが、今後肝機能の推移と感染症のチェックが必要と思われた。

E. 結論

輸血を行った症例で輸血後ウイルス感染症が見られたHBV 18, HCV 13例を検討した。HBV 18例の内、輸血と関係(+) 1, 疑い 1例あった。いずれも、供血者はウインドウ期であり、ウイルス感染症を疑った場合早急に精査する必要性がある。また、

輸血によるHCV, HIV感染はなく、NAT導入以来ますます輸血用血液の安全性が向上した結果と考えられた。また、輸血後肝機能障害率は輸血前と比較しその率は増加することではなく、輸血後肝炎の診断基準に合致する例もなかったが、今後新たにHGV, TTVなどのウイルス感染調査を検討し、より安全な輸血を目指したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1-1. 論文発表 (英文査読誌掲載論文)

1. Maeda Y, Ito M, Harashima N, Nakatsura T, Hida N, Imai N, Sato Y, Shichijo S, Todo S and Itoh K, Cleavage and polyadenylation specificity factor (CPSF)- derived peptides can induce HLA-A2-Restricted and Tumor-specific CTLs is the majority of gastrointestinal cancer patients, *Int J. Cancer*, 99:409-417, 2002.

2. Sakamoto J, Teramukai S, Nakazato H, Sato Y, Uchino J, Taguchi T, Ryoma Y, Ohashi Y, : Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with OK-432 after curative resection of gastric cancer: A meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials, *J Immunotherapy*, 25(5)405-412, 2002.

3. Sato Y, Eshe, C., Gambotto A., Shurin GV, Yurkovetsky ZR, Robbins PD, Watkins SC, Todo S, Herberman RB, Lotze MYT, Shurin MR: Local administration of IL-12-transfected dendritic cells induce antitumor immune responses to colon adenocarcinoma in the liver in mice, *J Exp Ther Oncol* 2:337-349, 2002.

4. Maeda Y, Hida N, Niiya F, Katagiri K, Harada M, Yamana H, Kamura T, Takahashi M, Sato Y, Todo S and Itoh K: Detection of peptide-specific CTL-precursors in peripheral blood lymphocytes of cancer patients. *British J Cancer* 87:796-804, 2002.

1-2. 論文発表 (総説・プロシーディング・その他)

1. 喜納政哉、秦庸壯、田口和典、高橋弘昌、近藤正男、佐藤裕二、清水道生、藤堂省：胃・卵巣転移を伴った乳腺浸潤性小葉癌の1例 日本臨床外科学会雑誌63(2):324-328, 2002.
2. 小橋重親、佐藤裕二、近藤正男、福島剛、正村裕紀、藤堂省：血管新生抑制剤としてのIFN- β の効果 医学のあゆみ202(3):213-214, 2002.
3. 佐藤裕二、西部俊哉、近藤正男、神山俊哉、安田慶秀、中瀬俊枝、山本定光、池田久實：よりよい術前自己血貯血のためのアフエレーシス採血と全血採血の比較, 日本臨床外科学会雑誌63(4), 807-812, 2002.
4. 孫白龍、小橋重親、近藤正男、佐藤裕二、藤堂省、鈴木正巳、福島伸之、西平順、石橋輝男：リゾフォスファジン酸によるマクロファージ遊走阻止因子の発現誘導と腫瘍増殖, 日本脂質生化学学会雑誌44, 43-46, 2002.
5. 佐藤裕二、西部俊哉、小林寿美子、岩谷ユリ子、篠原敏樹、近藤正男、神山俊哉、安田慶秀：自己血採血におけるVVR発症例の検討と対策, 日本輸血学会雑誌48(4), 329-334, 2002.

1-3. 論文発表 (著書)

1. 佐藤裕二、近藤正男、篠原敏樹、小橋重親、高橋周作、藤堂省：早期大腸癌の診断と治療, 17-19頁(腸疾患研究会編：腸疾患研究会30周年記念誌, インナービジョン, 東京) 2002.
2. 佐藤裕二、藤堂省：移植と輸血一肝移植一(日本輸血学会認定医制度審議会編：日本輸血学会 認定医制度指定カリキュラム, 東京) (in press).

2. 学会発表

2-1. 海外学会発表 (口頭・ポスター発表)

1. Sakamoto J, Nakazato H, Teramukai S, Yamamura Y, Nio Y, Tobe T, Ogawa K, Taguchi T, Maehara Y, Sugimachi K, Kim S-Y, Sato Y, Uchino, Yokomori T, Okinaga K, Ryouma Y, Ohashi Y: An individual Patient data meta-analysis of adjuvant immunochemotherapy with OK-432 after curative resection for gastric cancer, ASCO, Orland, 2002.

2-2. 国内学会発表

1. Sato Y, Maeda Y, Sasatomi T, Takahashi M, Une Y, Kondo M, Shinohara T, Hida N, Katagiri K, Sato K, Sato M, Yamada A, Yamanma H, Itoh K, Todo S, A phase I trial of CTL-precursor-oriented peptide vaccine for colorectal carcinoma patients. The 6th Annual Meeting of SFCI, Kurume, Japan. 2002
2. 小橋重親、近藤正男、福島剛、佐藤裕二、正村裕紀、藤堂省：INF- β のマウス大腸癌細胞colon26に対する肝転移抑制, 第102回日本外科学会, 2002. 4. 11-13, 京都.
3. 福島剛、佐藤裕二、小橋重親、近藤正男、西平順、藤堂省：腫瘍増殖におけるMIF(macrophage migration inhibitory factor)の機能解析, 第102回日本外科学会, 2002. 4. 11-13, 京都.
4. 近藤正男、大久保尚、篠原敏樹、津田一郎、佐藤裕二、藤堂省：高カロリー栄養食による新しい胃癌術後栄養管理一周術期RTPの変化からみた検討, 第102回日本外科学会, 2002. 4. 11-13, 京都.
5. 近藤正男、篠原敏樹、砂原正男、高橋周作、佐藤裕二、藤堂省：大腸切除症例における高カロリー栄養食を用いた新しい術後栄養管理, 第57回日本消化器外科学会総会, 2002年7月28-30, 京都.
6. 佐藤裕二、前田好章, 正村裕紀, 篠原敏樹, 近藤正男, 高橋昌宏, 宇根良衛, 伊東恭悟, 藤堂省：消化器癌Precursor oriented vaccine 第1相臨床試験(研究室からオーダーメイド医療へ), 第57回日本消化器外科学会総会, 2002年7月28-30, 京都.
7. 佐藤裕二、前田好章, 正村裕紀, 篠原敏樹, 工藤岳秋, 高橋周作, 近藤正男, 山田俊二, 赤坂嘉宣, 長谷泰治, 高橋昌宏, 矢吹英彦, 宇根良衛, 細川正夫, 山名秀明, 藤堂省：胃癌・大腸癌に対するprecursor-oriented vaccine. 第91回日本消化器病学会北海道支部例会, 2002. 9. 21, 札幌.
8. 砂原正男、近藤正男、大浦哲、清水隆文、篠原敏樹、佐藤裕二、藤堂省：胃癌症例におけるFDG-PETの有用性, 第90回日本消化器病学会北海道支部例会, 2002. 9. 21, 札幌.
9. 佐藤裕二、前田好章、正村裕紀、宇根良衛、高橋昌宏、近藤正男、高橋周作、山名秀明、伊東恭悟、藤堂省：胃癌・大腸癌に対するPrecursor-oriented peptideワクチン療法. 第40回癌治療学会総会年, 2002. 10. 16-18, 東京.

10. 岩谷ユリ子、佐藤裕二、米岡麻紀、西部俊哉、小池隆夫：当院における輸血業務24時間耐性について. 第46回日本輸血学会北海道支部例会, 2002. 11. 2, 札幌.

11. 佐藤裕二、正村裕紀、前田好章、近藤正男、高橋周作、伊東恭悟、藤堂省：臨床的有効例よりみた胃癌、大腸癌に対するワクチン療法. 第15回日本バイオセラピー学会総会, 2002.11.7-8, 札幌.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

輸血後肝炎における TT ウイルス抗体及び E 型肝炎ウイルス抗体の臨床的意義

分担研究者 鈴木 哲朗、李 天成、鈴木亮介、武田直和
国立感染症研究所ウイルス第二部

研究協力者 瀧本 眞
兵庫県リハビリテーションセンター附属中央病院

研究要旨

TT ウイルス (TTV) ORF1 蛋白に対する IgG 抗体を測定する ELISA 系を確立した。この ELISA 法を用いて、16~66 才の健康成人血清中の抗 TTV 抗体を測定した結果、一般健常者での TTV 抗体保有率は 1~2% と推定された。また、輸血後肝炎症例における肝機能変化と TTV マーカーとの相関解析を開始した。非 B 非 C 型肝炎例において、輸血によって新たに transmit された TTV 遺伝子を同定するとともに、肝機能マーカーと TTV 遺伝子量の変動、及び TTV 抗体価との関連を明らかにしていく予定である。一方、E 型肝炎ウイルス (HEV) は、これまで輸血後肝炎の原因ウイルスとは考えられていなかったが、昨年、輸血後 E 型肝炎の発生が報告されたことから、輸血による HEV 感染の実態調査が必要となった。非 B 非 C 型肝炎 3 症例について、抗 HEV IgG 及び IgM 抗体を測定したがいずれも陰性であった。また、一般入院患者 144 例について、IgG 抗体を測定したところ、抗体保有率は 14.6% であった。次年度は輸血例について同様の解析を実施し、健常者、一般入院患者との比較を行う予定である。

A. 研究目的

TTV の病原性については未だ不明な点が多く、多数存在する遺伝子型と肝疾患の発症、予後との関連についても明確な答えは得られていない。既知ウイルスの血清マーカーが陰性で、輸血により TTV のみが陽性化した輸血後肝炎症例は、TTV の transmission に伴う肝病態とウイルスマーカーの推移を経時的に解析することができるため、TTV と肝病態との関連を解析する上で貴重な研究材料となる。しかしながら、TTV の検出法は依然として、その大多数が PCR 法によるものであり、ELISA 法などによる簡便かつ定量的な抗体検出系は

確立されていない。本研究では、ELISA 法による TTV 抗体測定系を確立し、輸血後肝炎症例における TTV 遺伝子、抗体の変化と肝機能マーカーの推移との関連性を解析する。

また、昨年初めて輸血後 E 型肝炎が報告された。HEV は、経口感染型であり、輸血後肝炎の原因ウイルスとは考えられていなかった。しかしながら、今回の E 型肝炎発生報告を受け、輸血による HEV 感染の実態調査が必要となった。そこで、非 B 非 C 型輸血後肝炎例について、TTV 解析と共に HEV の関与についてもあわせて解析を行う。

B. 研究方法

1. TTV ORF1 抗原の調製

TTV ORF1(clone TA278, genotype 1)のC末端側547アミノ酸(aa 224-770)を発現する組み換えバキュロウイルスAcTT135Sを作製した。AcTT135Sを昆虫細胞Sf9に感染させ3日後に細胞を回収し、0.1% SDSを含むTNE buffer (10 mM Tris-HCl, pH 7.6, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM dithiothreitol)で溶解した。その不溶性画分を8 M urea/TNE bufferにて可溶化することによりTTV ORF1蛋白を部分精製した。クマシー染色及び抗ORF1ウサギ抗体を用いたウエスタンブロット法によって蛋白発現、精製を確認した。

2. HEV 中空粒子の調製

HEV 構造蛋白領域遺伝子を組み込んだバキュロウイルスを作成し、昆虫細胞で発現させ、培養上清中に分泌されたウイルス様粒子を精製した。

3. ELISA

TTV ORF1 抗原またはHEV 中空粒子をそれぞれ96-well plateに分注し、4°Cで一晩静置した。nonfat milkで1時間ブロッキングを行い洗浄後、50-3200倍に希釈した血清と反応させた(37°C、1時間)。洗浄後、二次抗体としてパーオキシダーゼ標識抗IgG抗体を加え、37°C、1時間反応させた。発色はo-phenylenediamineを基質として行い492 nmの吸光度を測定した。

C. 研究結果及び考察

TTV ゲノム上最も長いopen reading frame (ORF)1は、近縁のサーコウイルスとの相同性から、ウイルス粒子を形成する構造蛋白をコードすると考えられる。抗原性検索の結果、770アミノ酸からなるORF1蛋白においてaa 93-107 (region 1), aa 600-613 (region 2), aa 660-675 (region 3), aa 697-712 (region 4)の4領域が高い抗原性を示しうることが推定された。

ORF1 全長またはN末端領域は、バキュロウイルス、大腸菌ベクターともに発現レベルが低いことから、ELISA用の抗原としては、region 2-3をカバーする547アミノ酸(aa 224-770)を用いた。

バキュロウイルスAcTT135S発現細胞から、このORF1抗原を部分精製し、抗TTV IgG抗体検出用ELISAを構築した。まずコントロール実験として、大腸菌内で発現させ精製したORF1蛋白をウサギに感作し、血清中の抗TTV抗体を測定した。その結果、血清400倍希釈において、感作前OD値:0.05であったのに対し感作後では2.5まで上昇した。ELISA抗原をSDS-PAGEに供し、これらの血清を用いてウエスタンブロット解析を行ったところ同様の結果を得た。

次に、16-66才の成人健常者371名について血中の抗TTV抗体を調べた(図1)。50倍に希釈した各血清を測定したところ、OD値:0.3以上が2検体、0.2-0.3が4検体で、それ以外の365検体は0.2以下であった。ウサギ血清の実験からcut off値を暫定的に0.2とすると、抗TTV抗体陽性例は1.6%と計算される。これらの検体に関してはTTV DNAの測定

を行っていないが、ORF1 遺伝子のよく保存されている遺伝子型 1~6 の TTV 遺伝子陽性率は一般健常人で約 10~20%とされており、それに比べ抗体保有率はかなり低いことになる。TTV は感染率が高く、不顕性感染や無症候性持続感染の割合が多いとされている。今回の成績から、TTV 感染者の血中抗原量が非常に少ないこと、あるいは TTV 構造蛋白の抗原性が他のウイルスに比べて低いこと、などが考えられる。

輸血後肝炎症例について、TTV DNA を PCR 法で、抗 TTV IgG 抗体を ELISA 法でそれぞれ測定し、輸血に伴う肝機能の変化と TTV マーカーとの相関解析を開始した。抗 HEV IgG 及び IgM 抗体についても平行して測定を実施した。

兵庫県立リハビリテーションセンター附属中央病院の瀧本先生より、非 B 非 C 型輸血後肝炎の疑われる 3 症例の検体をご分与いただき解析を行った。ユニバーサルプライマーによる TTV PCR では 3 例とも輸血に関わらず TTV DNA 陽性であった。しかしながら、1 例において、輸血に伴う新たな TTV クローンの感染が観察された。一方、TTV IgG 抗体は 3 例の輸血前後とも陰性と判定された。また、抗 HEV 抗体はすべての検体で IgG、IgM 抗体とも陰性であった (表 1)。

今後さらに症例数を増やし、輸血によって新たに transmit された TTV 遺伝子を同定するとともに、肝機能マーカーと TTV 遺伝子量の変動、及び TTV 抗体価との関連を明らかにしていく予定である。

また、日本人の抗 HEV 抗体保有状況を知る

ため、患者血清 144 例について IgM 及び IgG HEV 抗体を測定した。その結果、IgM 抗体は全例陰性、IgG 抗体は 21 例 (14.6%) で陽性であった (図 2)。今後、輸血例を対象に抗 HEV 抗体スクリーニングにより、陽性 (特に IgM 抗体) と判定された症例については遺伝子解析を行い、輸血による HEV 伝播の可能性を探る。

D. 健康危険情報

特になし。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsutsumi T., Suzuki T., Shimoike T., Suzuki R., Moriya K., Shintani Y., Fujie H., Matsuura Y., Koike K., and Miyamura T. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor - α modulates its transcriptional activity. *Hepatology* 35, 937-946, 2002.
2. Aizaki H., Otsuka M., Matsuda M., Li Y.W., Harada T., Kawakami H., Seki N., Matsuura Y., Miyamura T. and Suzuki T. Expression profiling of liver cell lines expressing entire or parts of hepatitis C virus open reading frame. *Hepatology* 36, 1431-1438, 2002.
3. Tsutsumi T., Suzuki T., Moriya K., Yotsuyanagi H., Shintani Y., Fujie H., Matsuura Y., Kimuta S., Koike K., and Miyamura T. Intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in mice with transgene for hepatitis C virus core protein. *Virology* 304, 415-424, 2002.

4. Otsuka M., Aizaki H., Kato N., Suzuki T., Miyamura T., Omata M., and Seki N. Differential cellular gene expression induced by hepatitis B and C viruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 300, 443-447, 2003.

2. 学会発表（口頭発表）

1. Aizaki H., Suzuki T., Matsuda M., Murakami K., Ishii K., Nagamori S., Kawakami H., Ishiko H., Kawada M., Matsuura T., Hasumura S., Matsuura Y., and Miyamura T. Production and release of infectious HCV particles from persistently infected human liver cell cultures transfected with full length-HCV RNA. 9th International Meeting on HCV and Related Viruses, San Diego, USA, July 7-11, 2002.
2. 堤武也、鈴木哲朗、森屋恭爾、新谷良澄、藤江肇、三好秀征、松浦善治、小池和彦、宮村達男. C型肝炎ウイルスコア遺伝子トランスジェニックマウスの肝臓内における mitogen-activated protein kinase の活性化の検討. 第38回日本肝臓学会総会, 2002年6月, 大阪.
3. 堤武也、鈴木哲朗、森屋恭爾、新谷良澄、藤江肇、三好秀征、松浦善治、小池和彦、宮村達男. C型肝炎ウイルスコア遺伝子トランスジェニックマウスの肝臓内における MAPK の活性化の検討. 第61回日本癌学会総会. 2002年10月, 東京.
4. 町田早苗、石井孝司、鈴木亮介、赤塚俊隆、鈴木哲朗、宮村達男. 弱毒ワ

クシニアウイルス DIs を用いた C型肝炎ウイルス構造蛋白の発現. 同上.

5. 村上恭子、染谷友美、根岸英雄、石井孝司、岩堀徹、相崎英樹、鈴木哲朗、宮村達男. HCV レプリコン活性に關与する宿主因子の検索. 同上.
6. 鈴木亮介、坂本真一郎、堤武也、下池貴志、松浦善治、宮村達男、鈴木哲朗. C型肝炎ウイルスコア蛋白質の細胞内局在を規定するシグナルの解析. 同上.
7. 堤武也、松田麻未、森屋恭爾、三好秀征、藤江肇、新谷良澄、小池和彦、鈴木哲朗、宮村達男. C型肝炎ウイルスコア蛋白発現細胞におけるミトコンドリア蛋白のプロテオミクス解析. 同上.

F. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

図1. 成人健常者血清中の抗TTV IgG抗体

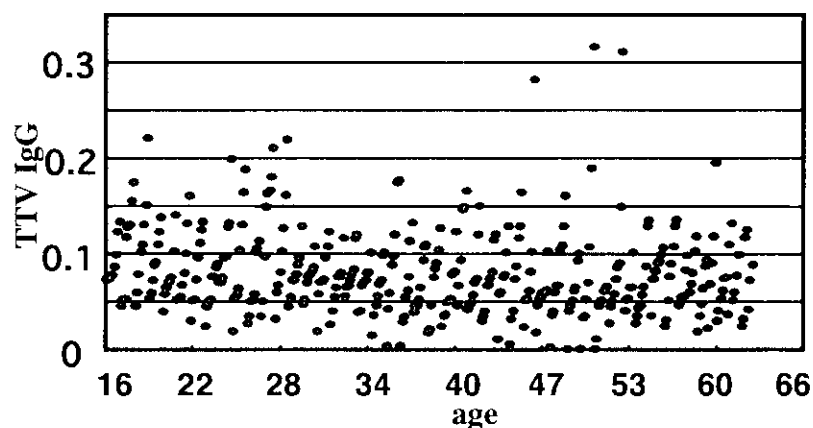


表1. 非B非C型輸血後肝炎疑診例におけるTTV, HGV, HEVマーカー

症例	採血日	TTV DNA1*	TTV DNA2**	TTV IgG	HGV RNA	HEV IgG
疑診例1	2001.8.15	+	-	-	-	-
疑診例2	2001.8.28	+	-	-	-	-
疑診例2	2001.8.30	+	+	-	-	-
疑診例2	2002.9.13	+	+	-	-	-
疑診例2	2002.9.17	+	+	-	-	-
疑診例2	2003.2.21	+	+	-	-	-
疑診例3	2002.3.5	+	-	-	-	-
疑診例3	2003.2.24	+	-	-	-	-

輸血日：疑診例1 (2001.7.25), 疑診例2 (2001.8.30), 疑診例3 (2002.3.5).

TTV DNA1* : UTR PCR (universal)

TTV DNA2** : N22 PCR (to detect genotype 1-6 TTV)

図2. 一般入院患者血清中の抗HEV IgG抗体

