

平成 14 年度分担研究報告書

輸血後肝炎の発症状況と TTV の関与  
および輸血用血液製剤における NAT 陽性例の検討

分担研究者： 瀧本 眞 菌崎 君子  
（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）

研究協力者： 山下 万利子 能勢 義介 井本 しおん  
三戸 壽（兵庫県赤十字血液センター）  
鈴木 哲郎（国立感染症研究所）

研究要旨：

1. 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いて輸血後肝炎の定点観測を継続した。2001 年度、2002 年度の輸血後肝炎発症例における原因ウイルスの追跡調査結果を報告する。当院における輸血症例（肝機能障害、肝胆膵系疾患を除く）は、125 例（2001 年度）160 例（2002 年度）で、追跡できた症例は 76 例（2001 年度）79 例（2002 年度）であった。追跡できた症例の中に 2001 年度に 2 例、2002 年度に 1 例の疑診例が確認された。2001 年度の疑診 1 例は、過去 1990 年に非 B 非 C 型の輸血後肝炎（確診）を発生し、2001 年の 2 回目の輸血後には疑診例が確認されたが、2002 年の輸血においては ALT が軽度上昇したのみで輸血後肝炎の診断基準からは除外された。TTV PCR（ユニバーサルプライマー）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 クローンの感染が確認された。
2. 1999 年 10 月から日本赤十字社ではすべての輸血用血液に対して核酸増幅検査（NAT）を導入した。兵庫県赤十字血液センターにおける NAT 陽性例の頻度からウインドウ期のウイルス血症の血液が輸血から除外できたことを報告する。

A. はじめに

1. 当院では 1979 年から輸血後感染症の定点観測の調査を行っている。B 型肝炎の発症は、1995 年以降、C 型肝炎の発症は 1991 年以降認められていない。この数年間における輸血の ALT 上昇例は、HBV, HCV 以外のウイルスによって引き起こされている可能性が高い。そこで、我々は 2001 年度、2002 年度の輸血後肝炎の疑診例 3 例を報告する。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 クローンの感染が確認された。

さらに、平成 11 年 10 月より全ての輸血用血液製剤に NAT が導入されたのに伴い、兵庫県赤十字血液センターにおける NAT 陽性例と頻度及び NAT 陽性例の DNA 量と EIA 法の結果について報告する。

B. 目的

- a) 輸血後肝炎発症例における原因ウイルスの究明
- b) NAT 陽性例の頻度

### C. 対象及び方法

#### a) 輸血後肝炎発症例における原因ウイルスの究明

定点観測の対象は、2001年度は輸血症例（肝機能障害、肝胆膵系疾患を除く）125例で追跡できた症例76例（男性23例、女性53例、平均年齢66.7歳）とした。2002年度は輸血症例160例で追跡できた症例は79例（男性25例、女性54例、平均年齢66.1歳）とした。輸血バック数別の輸血症例は、表2に示すとおりである。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。3例の疑診例については、クロスマッチ時の保存血清でHGV RNA, TTV DNA, TTV IgG, HEV IgG/IgMの検査を実施した。HGV RNA, TTV DNAの検出はPCR法を用い、, TTV IgG, HEV IgG/IgMはELISA法を用いた。

#### b) NAT陽性例の頻度

検査本数は、500本プールで75,839人、50本プールで628,036人を対象とした。NATでHBVが確認された症例14例、HCV RNAが確認された1例についての報告する。

### D. 結果

#### a) 輸血後肝炎発症例における原因ウイルスの究明

2年間の定点観測から3例の疑診例を認めた（表1）。

TTV PCR（ユニバーサルプライマー）では3例とも輸血に関わらずTTV DNA陽性であった。図2の疑診例については、1990年の輸血時に非B非Cの輸血後肝炎（確診）を発症した症例である。この症例は、1990年、2001年、2002年共にHBV、HCV関連ウイルスマーカーは陽転しなかった。しかしながら、8月28日にはTTV DNA2((N22)が陰性であったが8月30日、9月13日（輸血後）には陽転化した。また輸血用血液製剤は6バッグ中2バッグがTTV DNA(N22)陽性を確認した。（図2-2）。

疑診例については、インフォームドコ

ンセプトを行ったものである。

#### b) NAT陽性例の頻度

1999年10月1日から開始された核酸増幅検査では500本プールにおいては検査総数75,839人中1例がHBVDNA陽性を示し、50本プールでは628,036人中13例がHBV DNA陽性で、1例がHCV RNA陽性であった。HBVの陽性頻度は、500本プールにおいては1/7.6万人で、50本プールでは1/4.8万人であった（表3）。

HBVDNA陽性14例中2例がMutantで1例がMix、11例がWildであった。10名の献血者が頻回献血者で5名が初回献血者であった。HBVDNA陽性献血者はすべてウインドウ期の献血であった（表4）。NAT陽性献血者は、その後ALTが上昇し、B型肝炎を発症しHBV関連検査結果が陽性を示した場合や、またはHBs抗体が陽転化したためである。

また、14例中5例がEIA法で陽性（ $10^4$ から $10^5$ copies/ml）、9例がEIA法で陰性（ $10^2$ から $10^5$ copies/ml）であった（図4）。

### D. 考察

#### a) 輸血後肝炎発症例における原因ウイルスの究明

2001年度の疑診例で、1990年の輸血時に非B非Cの輸血後肝炎（確診）を発症した症例は、8月28日はTTV DNA2((N22)が陰性で8月30日、9月13日（輸血後）陽転化した。また輸血用血液製剤は6バッグ中2バッグがTTV DNA(N22)陽性を示したことから輸血に伴う新たなTTVクロンの感染を確認した（図2-2）。

#### c) NAT陽性例の頻度

1999年10月1日から開始された核酸増幅検査ではHBV DNAの陽性頻度は、500本プールにおいては1/7.6万人で、50本プールでは1/4.8万人であった。

例数は少ないが、明らかに50本プールの方が、検出感度は高かった。

HBV DNA陽性の14例中2例がMutantで1例がMix、11例がWildであった。HBV DNA陽性献血者はすべてウインドウ期の献血であった。これまで行われてきたス

クリーニングと平行した NAT の導入により感染初期のウィンドウ期のウイルスに加えて、抗原抗体反応で検出できなかった変異株のウイルスを検出でき、ウイルスに感染している血液を輸血から除外できたことは血液の安全性を一段と向上させた。また、HBV DNA コピー数と EIA 法の結果から EIA 法の検出限界は  $10^4$  から  $10^5$  copies/ml と推測された。

#### 結論

2年間の定点観測にて輸血後肝炎診断基準の疑診例が3例確認された。例年どおり輸血後 ALT が一過性に上昇する症例については、今後も検討課題である。この症例3例中1例については、輸血に伴う新たな TTV クローンの感染が確認された。今後、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。

1999年10月1日から開始された核酸増幅検査においては、抗原抗体反応では検出できなかった変異株あるいはウィンドウ期における極微量のウイルスを輸血用血液から除外できたことから血液の安全性の向上が確認できたと考える。

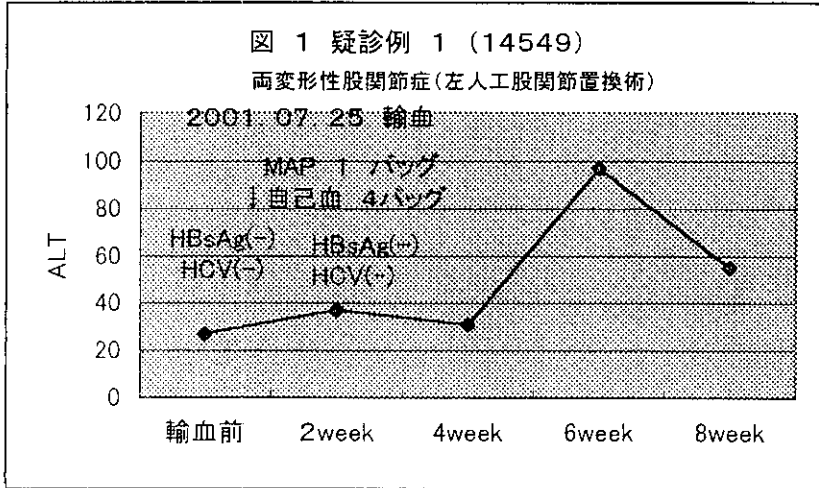
表1 新診断基準による輸血後肝炎発症率及びウイルスマーカーによる検索

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	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	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	2	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
2000	87	1	1	1	0	0	0	0	0
2001	76	2	0	0	0	0	0	0	0
2002	79	1	0	0	0	0	0	0	0
総計	1380	65(1)	36	56	2	53	15	11	36

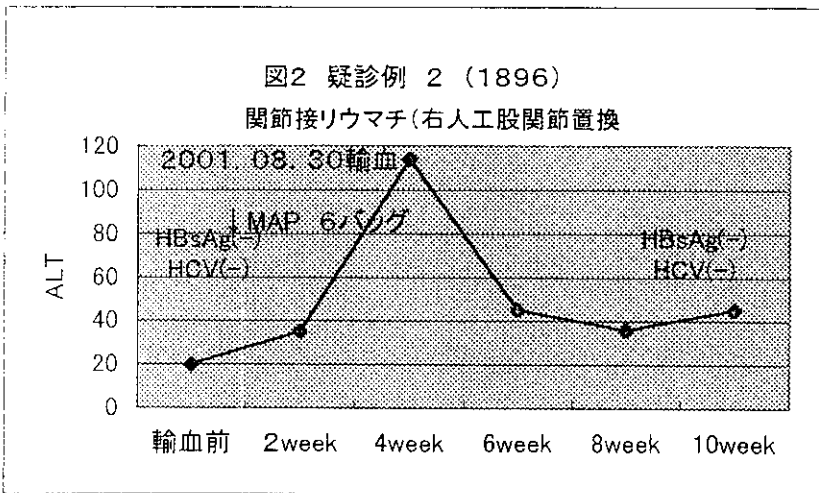
\* : HGV 陽性

表2 輸血バッグ数別発生例数

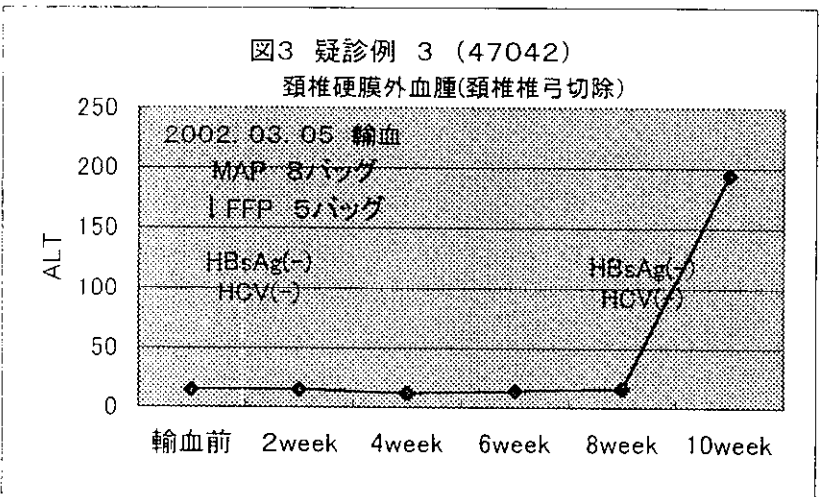
	輸血バッグ数			
	1~5	6~10	11~20	21~
2001年 検索例数	72	2	1	1
疑診例	2	0	0	0
2002年 検索例数	75	2	2	0
疑診例	0	0	1	0



患者	2001.08.15
TTV DNA1	+
TTV DNA2	-
TTV IgG	-
HGV RNA	-
HEV IgG/IgM	-



患者	2001.08.23	08.30	09.13	2002.03.15
TTV DNA1	+	+	+	+
TTV DNA2	-	+	+	+
TTV IgG	-	-	-	-
HGV RNA	-	-	-	-
HEV IgG/IgM	-	-	-	-

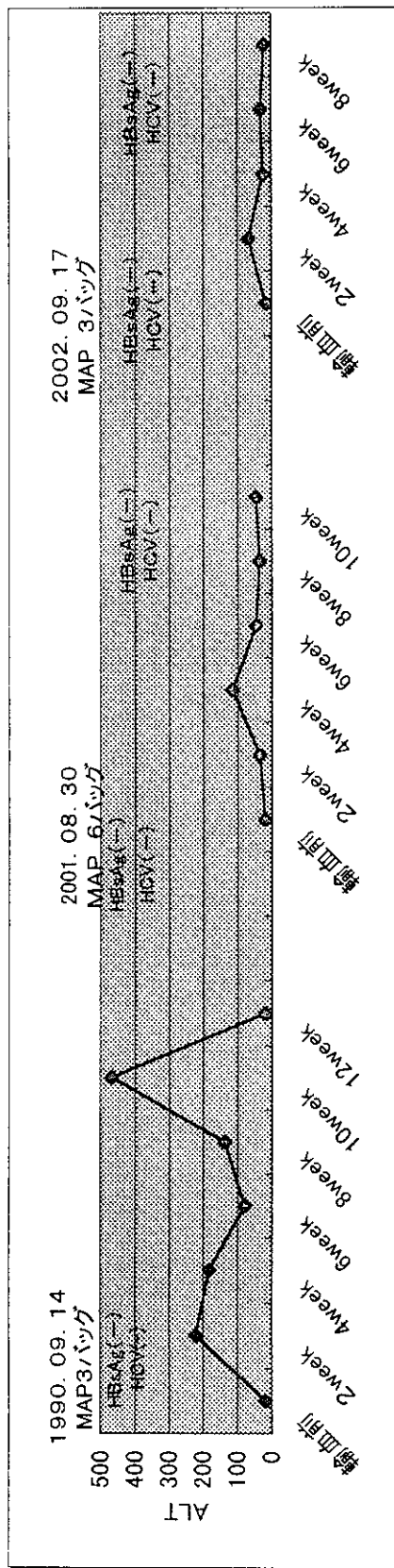


患者	2002.03.05	2003.02.24
TTV DNA1	+	+
TTV DNA2	-	-
TTV IgG	-	-
HGV RNA	-	-
HEV IgG/IgM	-	-

TTV DNA1 UTR PCR(universal)  
 TTV DNA2 N22 PCR  
 TTV IgG ELISA  
 HGV RNA RT-PCR  
 HEV IgG/IgM ELISA

図2-2 疑診例2の過去の輸血

	2001		2003	
	8/28	8/30 9/13	2/21	2/21
TTV DNA 1	+	+	+	+
TTV DNA 2	-	+	+	+
TTV IgG	-	-	-	-
HCV RNA	-	-	-	-
HEV IgG/IgM	-	-	-	-



1 バックがTTV DNA2陽性

2 バックがTTV DNA2陽性

表3 核酸増幅検査結果

期間：1999年10月1日～2002年12月31日

年 月 日	プール本数	検査本数	HBV	頻度	HCV	頻度
1999年10月1日から 2000年1月31日まで	50本 プール (NAT)	75,839	1	1/7.6万人	0	0
2000年2月1日から 2000年12月31日まで	50本 プール (NAT)	197,277	6	1/3.3万人	0	0
2001年1月1日から 2001年12月31日まで	50本 プール (NAT)	211,807	4	1/5.3万人	0	0
2002年1月1日から 2002年12月31日まで	50本 プール (NAT)	218,952	3	1/7.3万人	1	1/22万人
2000年2月1日から 2002年12月31日	50本 プール (NAT)	628,036	13	1/4.8万人	1	1/62万人

表4 NAT陽性者 1999年10月1日から2002年12月31日

症例No	献血日	献血種類	献血回数	年齢(性別)	ウイルスの種類	Genotype等	Log copy/ml	EIA法
1	1999/11/30	400	4	26(M)	HBV	C(adw, wild)	5	+
2	2000/2/5	400	44	55(M)	HBV	C(adw, Mutant)	3	-
3	2000/2/12	PC	33	25(M)	HBV	C(adw, wild)	4	+
4	2000/5/14	200	初	37(M)	HBV	C(adw, wild)	<2	-
5	2000/7/28	400	2	26(F)	HBV	C(adw, wild)	5	-
6	2000/10/29	PPP	初	39(F)	HBV	C(adw, wild)	5	+
7	2000/11/02	400	11	33(M)	HBV	C(adw, wild)	3	-
8	2001/1/18	PPP	初	30(F)	HBV	C(adw, wild)	2	-
9	2001/1/28	400	2	18(F)	HBV	C(adw, wild)	3	-
10	2001/8/9	400	2	29(M)	HBV	C(adw, wild)	4	-
11	2001/11/30	400	17	53(M)	HBV	C(adw, Mutant)	3	-
12	2001/2/27	400	初	24(F)	HBV	C(adw, Mix)	4	+
13	2002/5/8	400	9	47(M)	HBV	C(adw, wild)	3	-
14	2002/5/14	200	初	33(F)	HCV	Ⅲ(2a)	7	—
15	2002/12/28	400	7	33(M)	HBV	C(adw, wild)	5	+



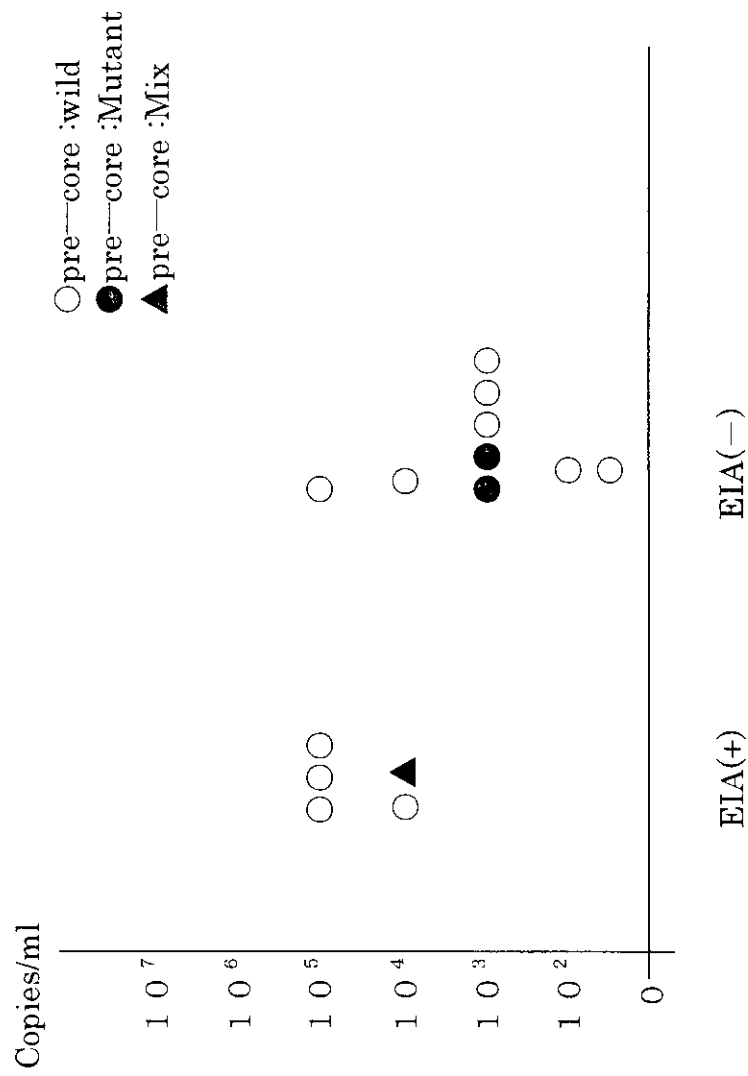


図4 HBVDNA コピー数と EIA の結果

平成 14 年度分担研究報告書

NAT 導入後のウインドウ期献血による  
HCV 偽陰性判定確率の推計、大阪－他の先進国との比較－

分担研究者 田中 英夫<sup>1</sup>

研究協力者 山野 孟<sup>2</sup>、津熊 秀明<sup>1</sup>、矢内 純吉<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 大阪府立成人病センター調査部

<sup>2</sup> 大阪府赤十字血液センター

研究要旨：NAT 導入後のウインドウ期献血による C 型肝炎ウイルス（HCV）偽陰性確率を、1992 年 2 月～97 年 6 月の大阪府赤十字血液センターのリピートドナーにおける性、年齢階級別新規感染率と、2001 年度の大阪府赤十字血液センターの献血者の性、年齢構成および文献的考察による minipooled NAT のウインドウ期（7～12 日）を用いて “Incidence Rate/Window Period model” により推計した。HCV 偽陰性確率は 100 万検体あたり 1.0～1.8 本となり、同じ方法で推計された他の先進国の値（100 万検体あたり 0.1～1.3 本）と大差はなかった。

## A. 研究目的

核酸増幅検査（NAT）の導入により、HBV、HCV および HIV の輸血による感染の危険性はさらに低下した。しかし、現在の minipooled NAT の検出限界と、輸血により感染が成立する製品中のウイルス濃度との間にはなお少しの開きがあり、欧米先進国では NAT 導入後のウインドウ期献血による偽陰性判定確率（通常 100 万検体あたり、偽陰性となる検体の本数で表す）を “新規感染率/ウインドウ期モデル”（Incidence Rate/Window Period model）を用いて推計している。本研究では同じ方法を用いて大阪での HCV の偽陰性判定確率を推計し、諸外国の成績と比較する。

## B. 研究方法

(1) Incidence Rate/Window Period model での仮定

1) ウインドウ期の献血が輸血によってウイ

ルス感染を引き起こす原因の大部分を占めること。

2) リピートドナーの新規感染率は、観察期間中は一定であること。

3) リピートドナーが感染した直後に献血の間隔を変えないこと。

4) 初回陰性献血者とリピートドナーの新規感染率は同じであること。

(2) 大阪の献血者における HCV の新規感染率の推計

1992 年 2 月～97 年 6 月に大阪府赤十字血液センターで複数回献血を行った献血者から実測した性、年齢階級別 HCV 新規感染率（表 1）を、平成 13 年度（2001 年 4 月～2002 年 3 月）の大阪府赤十字血液センターの献血者の性、年齢構成に当てはめ、HCV の新規感染率を推計する。ただし、大阪の献血者の性、年齢階級別 HCV 新規感染率は 1992 年～97 年と最近でほとんど変わらなかったものと仮定する。

(3) 日本の NAT 法による HCV の infectious window period の、推計上の設定と、HCV 偽陰性率の推計

直接これを計測したデータはないため、文献的考察により、他の先進諸国と同様、7日～12日とする。これを(2)で得た HCV 新規感染率に乘じ、献血 100 万検体当たりの window 期献血による HCV 偽陰性検体を推計する。

(倫理面の配慮)

本研究は個人識別情報を含まない既存資料の活用によって行われた。また成績の公表により、特定個人、団体等に対して、研究成果の価値を考慮しても、なお許容し難い社会的不利益を与えることはない。

C. 研究結果

表 1 に示す大阪のリピートドナーの性、初回献血時年齢と、表 2 に示す大阪の平成 13 年度の性、年齢階級別献血者数の分布から、大阪の平成 13 年度における献血者の HCV 性、年齢調整新規感染率は、男 4.91/10 万人年、女 5.92/10 万人年、合計 5.35/10 万人年 (95% 信頼区間: 4.07~6.92) と推計した。

NAT 検査における infectious window period を 7~12 日とし、平成 13 年度の大阪のウィンドウ期献血による偽陰性判定検体は 100 万検体当たり 1.0~1.8 本 ( $5.35 \times 10 \times 7/365 \sim 5.35 \times 10 \times 12/365$ ) と推計される。表 3 に今回の大阪の推計値とこれまで報告があった諸外国との成績を示す。

表1. HCV新規感染率(10万人年対)

初回献血時年齢	新規感染率(95%信頼区間)		
	男	女	合計
16-24歳	11.01 ( 6.53-17.40 )	7.01 ( 3.73-11.99 )	8.89 ( 6.04-12.61 )
25-34	2.18 ( 0.59- 5.59 )	8.31 ( 3.59-16.38 )	4.29 ( 2.22- 7.50 )
35-49	1.89 ( 0.51- 4.83 )	1.68 ( 0.20- 6.08 )	1.81 ( 0.67- 3.95 )
50-64	8.23 ( 3.02-17.92 )	6.27 ( 1.71-16.05 )	7.32 ( 3.51-13.45 )
Total	5.07 ( 3.47- 7.15 )	5.82 ( 3.83- 8.46 )	5.38 ( 4.10- 6.95 )

リピートドナー448,020人、大阪、1992年2月~97年6月  
Tanaka H. et al. J Epidemiol 8(5)1998より改変

表2. 平成13年度(2001年4月~02年3月)の大阪府赤十字血液センターでの献血延べ人数\*

献血時年齢	男	女	合計
16-24歳	46,077人	51,998人	98,075人
25-34歳	67,663	55,793	123,456
35-49歳	89,183	47,776	136,959
50歳以上	52,043	38,880	90,923
計	254,966	194,447	449,413

\* 平成13年度大阪府赤十字血液センター年報より改変

表3. Incidence Rate/Window Period modelによる、HCV偽陰性判定確率の推計。各国との比較

国	観察期間	対象献血者 カバー率	新規感染率/10 <sup>5</sup> 人年 (95%CI)	NATの ウインドウ期	NAT導入後の 偽陰性確率 /10 <sup>6</sup> 検体
オーストラリア <sup>1</sup>	7/00-6/01	100%	4.7(2.7-7.5)	7日	0.9本
イタリア <sup>2</sup>	1/96-12/00	20%	4.1(3.0-5.3)	12日	1.3本
スペイン <sup>3</sup>	1/97-12/99	71%	3.7(2.6-5.1)	7日	0.7本
フランス <sup>4</sup>	1/98-12/00	60%	0.6(0.3-1.3)	7日	0.1本
アメリカ <sup>5</sup>	1/91-12/93	8%	4.3(2.4-6.9)	10日	1.2本
アメリカ <sup>6</sup>	1/00-12/01	50%	1.9(1.5-2.4)	10日	0.5本
大阪*	2/92-6/97	100%	5.4(4.1-6.9)	7-12日	1.0-1.8本

\* 1992年2月～97年6月の性、年齢別の新規感染率を2001年4月～02年3月の大阪の献血者の性、年齢構成に当てはめて推計した。

<sup>1</sup> Seed CR et al. Assessing the accuracy of three vital risk models in predicting the outcome of implementing HIV & HCV NAT donor screening in Australia. *Transfusion* 2002.

<sup>2</sup> Valati et al. Residual risk of transfusion-transmitted HCV and HIV infections by antibody-screened blood in Italy. *Transfusion* 2002.

<sup>3</sup> Alvarez M et al. Estimated risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain. *Transfusion* 2002.

<sup>4</sup> Pillonel J et al. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infection in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002.

<sup>5</sup> Schreiber GB et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996.

<sup>6</sup> Dodd RY. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002.

#### D. 考察

他の先進国で推計されたのと同じ方法を用いて大阪での NAT 導入後のウインドウ期献血による HCV 偽陰性判定確率を推計したところ、100万検体あたり 1.0～1.8本と、絶対リスクとしては非常に低かった。しかし、他の先進国の成績（100万検体あたり 0.1～1.3本）と比べると、リピートドナーの新規感染率が相対的に高かったため、少し高い確率となった。その理由は、①新規感染率の計測に用いた大阪のリピートドナーの観察期間（1992年2月～97年6月）が他の先進国のそれより古いこと、②大阪府の一般住民における HCV 保有率が、先進国の HCV 保有率と比べて高く、このことがリピートドナーの新規感染率に影響している可能性があること、③献血時の問診チェックの厳格さに日本と他の先進国との間で違いがあり、このことがリピートドナーの self selection および問診時のふるい落とし効果に差が生じている

可能性があること、が考えられる。①についてはより直近の観察期間のリピートドナーで新規感染率を再評価する必要がある。②については日本の HCV キャリア率は高齢にシフトしているものの、献血可能年齢の HCV 保有率は急には低下しない。そこで、献血をしてもらえる母集団（健康な一般住民）での新たな感染自体を減らすよう、メディア等を活用した啓発、情報提供が引き続き必要である。③については献血者に対しても、献血の動機は何か、検査目的の献血がなかったか、動機と献血回数（間隔）との関連等について調査する必要がある。

今回の大阪の HCV 偽陰性判定確率は 100万検体あたり 1.0～1.8本と推計したが、NAT 導入後大阪での輸血後 C 型肝炎発症の、病院からの報告は 1例もない。この解離の理由として、①HCV 偽陰性血液が医療機関に渡ったが、輸血には用いられない場合、②輸血に用いられた場合、受血者が HCV キャリアまたは既感染者

であった場合、③輸血によって HCV が受血者に感染しても、トランスアミナーゼが上昇しない場合、④トランスアミナーゼが上昇しても術後肝障害とみなされ、ウイルス検査が行われない場合、等の複数の可能性が考えられる。そこで病院からの副作用報告のルートだけではなく、このような Incidence Rate/Window Period model を用いたリスク推計を継続し、諸外国の成績と比較しながら安全性の維持に役立つ必要がある。

## E. 結論

大阪地域での minipooled NAT 導入後のウィンドウ期献血による HCV 偽陰性判定確率を、100 万検体あたり 1.0~1.8 本と推計した。他の先進国と比較し、大差はなかった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. Imai Y, Tanaka H, Ohsawa M. Higher frequency of HCV in patients with Non-Hodgkin lymphoma: Is it enough to suggest an association with B-Cell NHL? (Reply) *Hepatology*. 37. 481-482, 2003.
2. 田中英夫. C 型肝炎の疫学. *Medical Technology*. 31. 132-137, 2003.
3. Tanaka H, Tsukuma H. Characteristics of Japanese patients with liver cancer - epidemiological study based on a comparison between male and female patients. *Hepatology Research*. 24. S11-20, 2002.
4. 今井康陽, 大澤政彦, 田中英夫, 田村信司, 菅原宏之, 久山純, 城崎潔, 福田和人, 富山佳昭, 津熊秀明, 金倉謙, 黒川正典, 米沢毅, 松澤佑次. 非ホジキンリンパ腫発症における C 型肝炎ウイルスの関与. *消化器科*. 34. 364-370, 2002.
5. 田中英夫, 津熊秀明. 集検的 C 型肝炎ウイルス検査の意義と問題点. *総合臨床*. 51. 1940-1945, 2002.
6. Imai Y, Ohsawa M, Tanaka H, Tamura S, Sugawara H, Kuyama J, Fukada K, Yonezawa T, Matsuzawa Y. High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Comparison with birth cohort and sex-matched blood donors in a Japanese population. *Hepatology*. 35. 974-976, 2002.
7. Yasui Y, Yanai H, Sawanpanyalert P, Tanaka H. A statistical method for the estimation of window-period risk of transfusion-transmitted HIV in donor screening under non-steady state. *Biostatistics*. 3. 133-143, 2002.
8. 田中英夫. HCV 新規感染者 - 推定感染率と原因. *臨床医*. 28. 15-18, 2002.
9. 田中英夫. C 型肝炎の疫学動向. *肝胆膵*. 43. 713-719, 2001.
10. 田中英夫, 津熊秀明, 大島明. 日本の肝癌の特徴. *癌と化学療法*. 28. (2), 151-154, 2001.
11. 田中英夫. C 型肝炎患者におけるインターフェロン療法の長期予後. *メディカル朝日*. 4. 72-73, 2001.
12. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, Hayashi N, Yoshihara H, Masuzawa M, Kanda T, Kashiwagi T, Inoue A, Kato M, Oshima A, Koyama Y, Kamada T. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int. J. Cancer*. 87. 741-749, 2000.

## H. 知的所有権の取得状況

なし

## 分担研究報告

### 医療機関からの副作用・感染症報告の解析

分担研究者 中島一格 日本赤十字社中央血液センター

共同研究者 松田利夫、村岡正人

#### 研究要旨

全国の医療機関から日本赤十字社へ報告された副作用・感染症報告の中から、輸血後肝炎が疑われる症例について調査した。献血血液のスクリーニング検査に HIV, HBV, HCV に対する核酸増幅検査(NAT)を導入後、輸血後肝炎は大きく減少した。50 検体プール NAT 導入後、HCV 感染は認められていない。しかし、HBV はいまだわずかではあるが残っている。50 検体プール NAT 実施後の 2000 年 2 月から 2002 年 12 月までの 35 ヶ月間で輸血により感染した可能性が考えられる症例は 15 例であった。また、2002 年には、輸血による HEV 感染の可能性が考えられる症例が報告された。

#### A. 研究目的

日本赤十字社では輸血用血液の安全確保対策として、献血時にまず医師による問診を行い、次に、献血された血液に対しては様々な感染症に対する血清学的スクリーニング検査および核酸増幅検査(NAT)を行っている。

血液事業を開始した 1952 年には輸血用血液に対する感染症関連の検査は梅毒だけであったが、その後、肝機能検査、HBs 抗原検査、HIV 抗体、HTLV-1 抗体検査を導入してきた。1989 年 12 月、HCV

抗体と HBc 抗体検査を導入したことにより、輸血後肝炎は劇的に減少した。

更に 1999 年 10 月からは全献血血液について HIV, HBV, HCV に対する核酸増幅検査(NAT)を開始した。2000 年 2 月からは NAT 検体のプールサイズを 500 検体から 50 検体に変更し、更なる安全性の向上に努めている。

また、原因調査に備え、1996 年 9 月から、全献血血液の検体は 10 年間の予定で保管している。

市販後の安全性に対しては、1993 年よ

り全国の医療機関より副作用・感染症報告の収集を開始した。薬事法の改正により、1997年から、HIV, HBV, HCV 感染症の報告を受けた場合はすべての症例を厚生労働省に情報入手後 24 時間以内に FAX で報告するとともに、15 日以内に報告書を提出することになった。

今回は医療機関から報告された副作用・感染症報告の中から、輸血後肝炎と思われる症例について調査し、輸血後肝炎の現状を明らかにすることを試みた。

## B. 研究方法

血液センターに報告された輸血後 HBV, HCV 感染等が疑われる症例に対し、輸血前後の患者側のデータおよび輸血された血液の保管検体等献血者側のデータを調査した。その結果、保管検体にウイルス核酸が検出され、保管検体と患者血清中のウイルスの塩基配列が一致した場合、輸血により感染した可能性があるとした。また、保管検体が陰性でも、献血者がその後の献血等でウイルス関連マーカーが陽転し、そのウイルスの塩基配列が患者のものと一致した場合にも、輸血により感染した可能性があるとして判定した。

なお、患者血清等の再検討により、輸血前よりウイルス関連マーカーが陽性であった場合や、輸血後、ウイルス関連マーカーが陰性であった症例は除外している。

## C. 研究結果と考察

全国の医療機関から日赤血液センターに報告された副作用・感染症報告の件数は、年々増加し、2002 年は 1480 件(仮集計)の報告があった(図 1)。しかし、増加しているのは非溶血性副作用で、感染症の疑いは、毎年おおよそ 140-150 件で一定している。2002 年の感染症の疑い報告数は 145 件であった。その内、輸血後肝炎疑い報告は HBV 70 件、HCV 40 件、HEV 1 件であった。HGV、TTV の報告はなかった。

疑い報告のうち、保管検体等からウイルスが検出され、輸血により感染したと考えられる症例は、NAT 実施後は大きく減少し、50 検体プール NAT 実施後は HCV 感染は認められていない(図 2)。HBV は 1998 年 22 例、1999 年 21 例の感染の可能性が考えられたが、2000 年 5 例、2001 年 7 例、2002 年 8 例と減少している(図 3)。

上記の報告受取日による集計では、2002 年でも NAT 実施前の症例も入っている。そこで、NAT 導入の成果をよりよく知るため、原因と思われる輸血血液の採血日別に、集計を行うと、NAT 導入前の 1998 年 1 月から 21 ヶ月間で感染の可能性が考えられる症例は HBV は 35 件、HCV 11 件あった。しかし、NAT 導入後は HCV 感染は認められていない。HBV

は、50 プール NAT 実施の 1999 年 10 月から 2000 年 1 月までの 4 ヶ月間に 3 件、2000 年 2 月から 2002 年 12 月までの 50 プール NAT 導入後は 35 ヶ月間で 15 症例であった。1 年あたりに換算すると、NAT 実施前、50 プール NAT 導入後、50 プール NAT 導入後でそれぞれ 20, 9, 5 件となり、明らかな減少が認められた。

50 プール NAT 実施後、HBV 感染の可能性が考えられる 15 症例を表 1 および表 2 にまとめた。医療機関からの報告で見つかったのは 10 症例である。それらの同一ロットの片割れ製剤の追跡調査により感染が見つかったものが 2 症例。献血者が次回献血で陽転し、前回の献血血液を調査し感染が見つかったものが 3 症例ある。表に示した ALT 値は患者における最高値である。ウイルス量は輸血血液中のウイルス量である。

すべての症例が定期的に検査されているわけではないが、われわれのところに担当医から報告されたデータからは、患者の HBs 抗原は、症例 13 を除くすべての症例で陽転している。陽転は症例 15 が感染後 2 ヶ月、他は感染後 3 ヶ月以降であった。症例 13 は HBV-DNA が 3 ヶ月後に検出されたが、4 ヶ月目に原疾患で死亡している。

患者の ALT 値は症例 5 および 13 を除き明らかな上昇が認められている。症例

5 の報告書には ALT に関する記載がなく、肝障害が起こっていたかどうか確認できなかった。症例 13 の ALT の最高値は輸血直後の値で、その後は正常化している。

症例 1, 3, 12 では患者に HBs 抗体がそれぞれ 8.5 ヶ月後、4 ヶ月後、8.5 ヶ月後に出現した。

献血者のウイルス量は 100 コピー/mL 以下の低値のものが多い。

症例 2 はウイルス量が?になっているが、これは輸血血液の保管検体を検査したが、7 回検査し 2 回だけ HBV-DNA が検出できたもので、保管検体中にウイルスが存在しているかどうかははっきりしなかった症例である。ウイルス量は非常に少なかったと考えられた。その後、同じ献血者が再度献血をした際の検体でウイルスの存在が確認でき、そのウイルスタイプと塩基配列を調査した結果、患者のものと同じであることが確認できた症例である。

症例 4 および 9 では輸血に使われた血液の保管検体中にウイルスは確認されなかった。しかし、これらの症例の献血者は、その後、感染を確認できた。この 2 症例のウイルスはタイプ A であった。

症例 4 の献血者は、その後、献血を 2 回している。輸血に使用された血液の献血の 2 週間後の献血では DNA 量 140copies/mL でスクリーニング検査(50 プール NAT)では陰性であった。個別



NAT でのみ HBV-DNA が検出できた。その 2 週間後の献血では 50 プール NAT でも陽性となった。このウイルスタイプと塩基配列を患者のものと比較した結果、一致した。

症例 9 の献血者は、献血 2 ヶ月後に医療機関を受診しており、その折に HBs 抗原陽性が判明し、血液センターに連絡があった。血液センターでは献血血液の片割れ製剤を用い、個別 NAT を実施したがウイルス核酸は検出できなかった。その後、この血液を輸血された感染症報告(症例 9)があり、献血者より再採血を行い(使用血液の献血より 4 ヶ月後)、ウイルスタイプと塩基配列を調査した。その結果、患者のものと一致した。なお、この症例は劇症肝炎で死亡したとの報告であった。

2002 年、HEV 感染が報告された。原因不明の輸血後肝炎として報告された症例である。血液センターで HEV の RT-PCR を行ったところ、輸血前は陰性であったが、輸血後 37-85 日にかけて継続的に陽性であった。輸血血液 23 名分の保管検体についても調査したところ、1 名から HEV-RNA が検出された。そして、両者の塩基配列を比較したところ両者は一致し、同一株のウイルスであると考えられた。

## D. 結論

以上のように、輸血後肝炎は NAT 導入以後、激減したといえる。NAT 導入後、HCV 感染は認められていない。しかし、HBV はいまだわずかではあるが残っている。また、今年も HEV 感染が一例判明した。医療機関にはひきつづきの適正使用をお願いするとともに、今後も引き続き症例の収集とその解析を続けていく予定である。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Mitsunaga S, Fujimura K, Matsumoto C, Shiozawa R, Hirakawa S, Nakajima K, Tadokoro K, Juji T: High-throughput HBV DNA and HCV RNA detection system using a nucleic acid purification robot and real-time detection PCR: its application to analysis of posttransfusion hepatitis. *Transfusion* 42 (1) 100-106, 2002

2) 塩沢理英子、松本千恵子、光永滋樹、中島一格、小谷珠華、千代田晨、神田和亮、十字猛夫: 輸血による B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染例でのウイルスゲノム解析: 供血者および患者における quasispecies の解析について. *日本輸血学会雑誌* 48 巻 6 号 p 473-479、2002

### 2. 学会発表

1) 中島一格、村岡正人、田山達也、十字猛

夫：細菌感染症のリスクとその対策. 第50回日本輸血学会総会 シンポジウム. 日本輸血学会雑誌 48巻2号 p 112、2002

2) 村岡正人、相坂直子、松田利夫、田山達也、中島一格、十字猛夫：輸血後感染症の現状－2001年－. 第26回日本血液事業学会総会. 血液事業 25巻2号 p 351、2002

3) 中島一格：輸血感染症の現状. 日本麻酔科学会第49回大会 シンポジウム. Journal of Anesthesia 16(S) 73、2002

3. その他

1) 中島一格：安全な血液の確保－献血者に対する問診と献血血液に対するスクリー

ニング検査. 別冊 医学のあゆみ 輸血の現状と課題 p 7-12、2002

2) 中島一格：輸血副作用の現状と対策－特にウイルス感染症について－. 血液フロンティア 12巻 p 1411-1423、2002

3) 中島一格：輸血感染症の現状. 日本医事新報 4103号 p 7-13、2002

F. 知的財産権の出頭・登録状況

なし

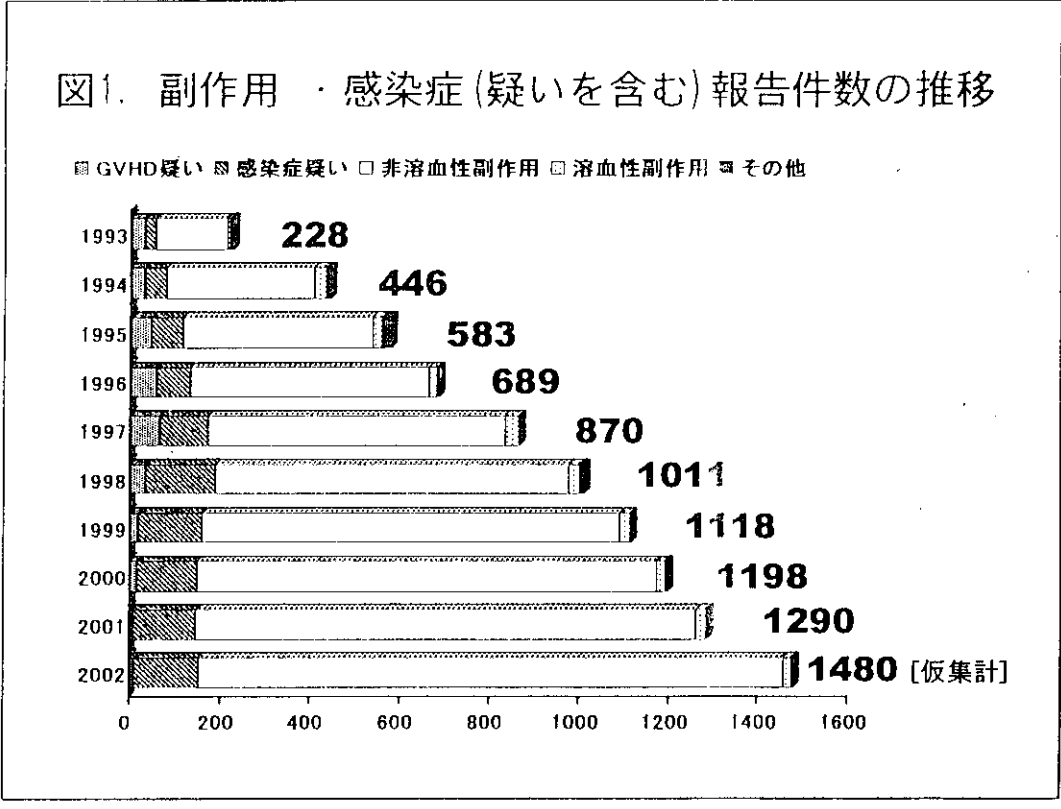


図2. 血液センターにHCV感染の疑いとして報告された症例の解析結果

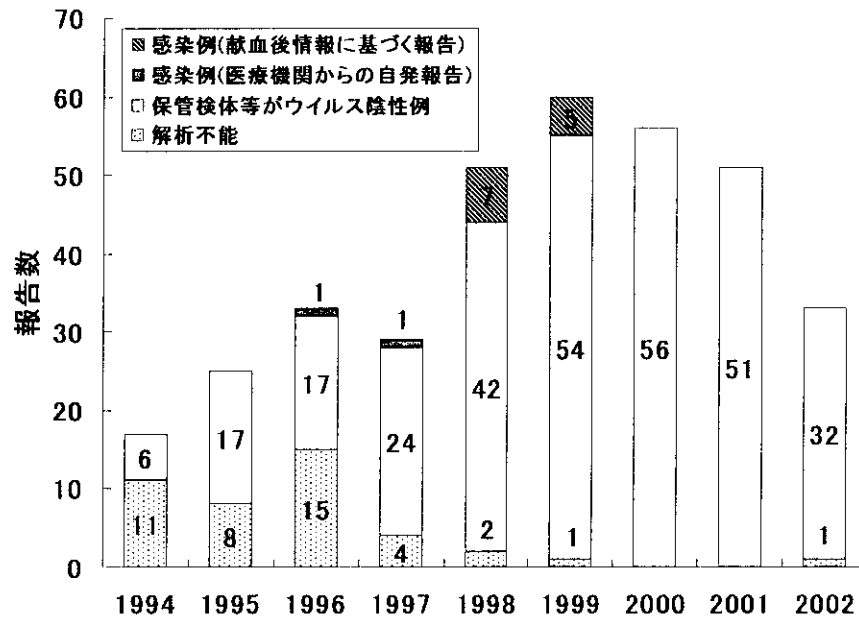


図3. 血液センターにHBV感染の疑いとして報告された症例の解析結果

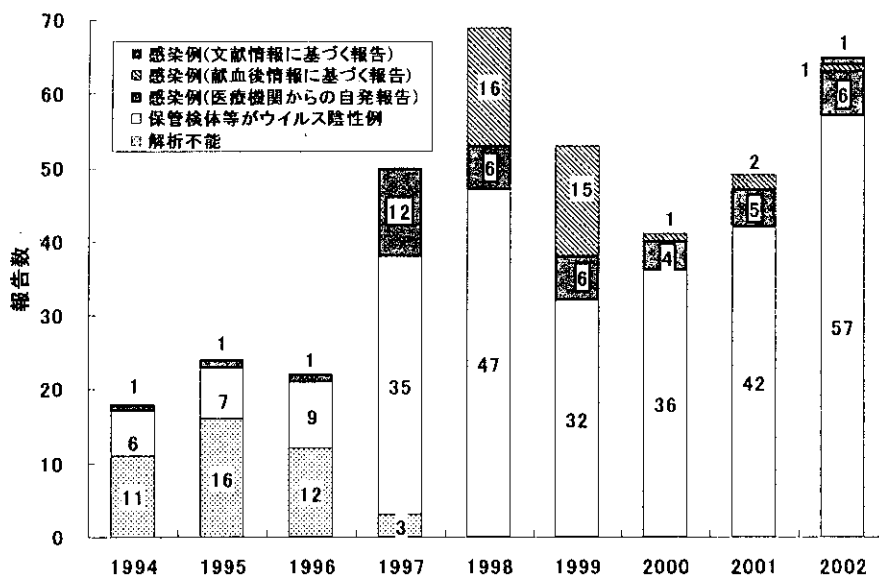


表1. 輸血によりHBV感染した可能性が考えられる症例

《50NAT実施後の医療機関からの自発報告例》

患者	ALT (IU/L) 最高値	輸血血液	ウイルスタイプ・量 (コピ-/mL)
1 70代F 胃癌	1337	MAP	B wild 500-1,000
2 80代F 食道癌	1163	FFP	C adr mutant ?
3 70代M 慢性膵炎	1065	FFP	C adr wild 120
4 70代M AML	90	Ir-PC	A adw wild -
5 80代F 胃癌	25	Ir-MAP	C <100
6 60代F 大腸癌	1217	FFP	B adw wild 400-600
7 20代M CML	175	Ir-PC	C adr wild <100
8 30代M MDS	355	Ir-MAP	B adw wild <100
9 70代F 大動脈瘤	1274	PC	A adw wild -
10 40代F 大腸炎	534	FFP	C adr wild <100

表2. 輸血によりHBV感染した可能性が考えられる症例

《50NAT実施後の追跡例、遡及調査例》

患者	ALT (IU/L) 最高値	輸血血液	ウイルスタイプ・量 (コピ-/mL)
症例6より波及			
11 60代M PNH-AA	735	LPRC (2回洗)	B adw wild 400-600
症例10より波及			
12 60代M 胃癌	1242	Ir-MAP	C adr wild <100
遡及調査より (陽性献血者の前回献血血液の個別NAT陽性情報から)			
13 70代F AML	121	Ir-PC	C adr wild 250
14 <10代M AML	1370	Ir-PC	C adr wild 2800
15 60代M AA	513	PC	A adw wild 1300