

心臓外科手術症例における輸血後肝炎の発生調査

分担研究者 藤井寿一 東京女子医科大学輸血・細胞プロセッシング部 教授

研究要旨

循環器手術例において、輸血後 2 週間以降 6 ヶ月の間に ALT 値が 100 IU/L 以上の肝機能異常が継続的に 2 週以上に及んだ輸血後肝炎症例の発生頻度は 2000 年 1.6% (4/244 例)、2001 年 1.4% (2/143 例)、2002 年 2.8% (4/143 例) であった。

A. 研究目的

TTvirus (TTV) は血液を介して感染し、感染後は肝障害を起こすことが知られている。輸血後肝炎の疑いがある症例について TTV DNA を測定し、TTV と輸血後肝炎の関連について検討する。

B. 研究方法

循環器手術例の術前及び術後の患者血清 ALT 値の追跡調査により輸血後肝炎の発症率を調べた。輸血後肝炎の診断基準は厚生省輸血感染症研究班の基準によった。

C. 研究結果

輸血後肝炎発症率は 2000 年 1.6% (4/244 例)、2001 年 1.4% (2/143 例)、2002 年 2.8% (4/143 例) であった。

D. 考察

近年、輸血用血液は NAT 検査の導入により輸血後 B 型、C 型肝炎は減少したにもかかわらず、1.4~2.8% に輸血後肝炎と思われる一過性の ALT 値上昇を認める症例が存在した。TTV は血液を介して感染することから、感染因子になりうる事が考えられ、これらの症例と輸血血液の TTV DNA 測定をし、発生頻度と臨床的意義を検討する必要があると思われた。

E. 結論

輸血後において 1.4~2.8% に一過性の ALT 値上昇が認められた。今後、輸血後肝炎症例と輸血血液の TTV DNA 検査を行い、輸血後肝炎と TTV の関連を検討する必要があると思われた。

＜図 表＞

対象：循環器外科手術での輸血症例

期間：2000年1月1日から2002年12月31日まで

調査方法：循環器手術例すべてを登録し、症例毎に性別、年齢、輸血歴、輸血本数を控え、術前及び術後の患者血清 ALT 値の追跡調査により輸血後肝炎の発症率を調べた。輸血後肝炎の診断基準は厚生省輸血感染症研究班の基準によった。

(1) 登録症例：781例（2000年1月1日から2002年12月31日）

この全登録者から術前肝障害を認める症例、手術による肝障害を認める症例、術後の肝機能追跡が不十分（追跡期間4週以下）な症例及び術前の検体の得られなかった症例を除外した530例に関して検討した。

(1) 輸血後肝炎発症症例

輸血後肝炎症例			
	2000年	2001年	2002年
発症率	4例/244例 (1.6%)	2例/143例 (1.4%)	4例/143例 (2.8%)
平均発症数週	6.3週	5週	6.3週
平均年齢	41.3才	0才	43.5才
平均輸血（術中）	15.3本	7.5本	10.5本
（術後）	48.5本	4.5本	8本
平均追跡週数	13週	13週	12.3週

症例	性別	年齢	輸血歴	輸血本数		輸血時期	急性期 ALT-max(I.U)
				(術中)	(術後)		
1	M	89	N	28	51	2000.6	132
2	M	73	N	7	68	2000.7	139
3	M	2	N	18	61	2000.8	195
4	M	1	N	8	18	2000.11	4960
5	M	0	N	10	5	2001.1	119
6	F	0	N	5	4	2001.5	169
7	M	55	N	10	2	2002.2	139
8	M	62	N	1	0	2002.6	115
9	M	2	N	7	25	2002.7	1188
10	M	55	N	24	5	2002.8	333

経過表 (ALT 値の推移)

症例	前	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	9 週	10 週	11 週
1	14	20	132	109	107	91	53	30	27	*	*	*
2	24	18	14	21	86	60	21	22	24	38	69	102
3	11	128	109	51	132	195	9	24	15	12	14	14
4	10	16	4960	1410	164	27	51	57	40	*	*	*
5	15	20	49	56	43	98	119	28	25	*	*	*
6	20	16	15	23	25	169	127	*	*	*	*	*
7	36	9	25	20	57	60	67	101	139	89	*	*
8	24	375	70	90	73	104	115	*	*	*	*	*
9	17	70	27	23	21	13	13	25	24	1188	145	38
10	38	33	77	113	118	103	136	333	23	50	26	29

症例	12 週	13 週	14 週	15 週	16 週	17-20 週	21-24 週
1	*	*	*	*	*	*	*
2	139	133	44	54	84	63	77
3	86	40	*	*	*	*	*
4	*	*	*	*	*	*	
5	*	*	*	*	*	18	*
6	*	*	*	*	*	*	*
7	*	*	*	*	*	*	*
8	*	*	*	*	*	*	*
9	22	17	19	31	611	*	*
10	*	*	*	*	*	*	*

(3) 性別・年齢による輸血後肝炎発症率

(2000年)

	M		F		全体	
	小計	PTH	小計	PTH	小計	PTH
大人	111	2 (1.8%)	46	0	157	2 (1.3%)
小児	45	2 (4.4%)	42	0	87	2 (2.3%)
計	156	4 (2.5%)	88	0	244	4 (1.6%)

(2001年)

	M		F		全体	
	小計	PTH	小計	PTH	小計	PTH
大人	79	0 (0%)	37	0 (0%)	116	0 (0%)
小児	15	1 (6.7%)	12	1 (8.3%)	27	0 (0%)
計	94	1 (1.1%)	49	1 (2.0%)	143	2 (1.4%)

(2002年)

	M		F		全体	
	小計	PTH	小計	PTH	小計	PTH
大人	76	4 (5.3%)	24	0	100	4 (4.0%)
小児	25	0 (0%)	18	0	43	0 (0%)
計	101	4 (4.0%)	42	0	143	4 (2.8%)

(4) 術中輸本数による輸血後肝炎発症例

(2000年)

輸血本数	追跡症例数 : PTH発症例
1~5	96
6~10	76 : 2 (2.6%)
11~20	53 : 1 (1.6%)
21~50	18 : 1 (5.6%)
51~	1
計	244 : 4 (1.6%)

(2001年)

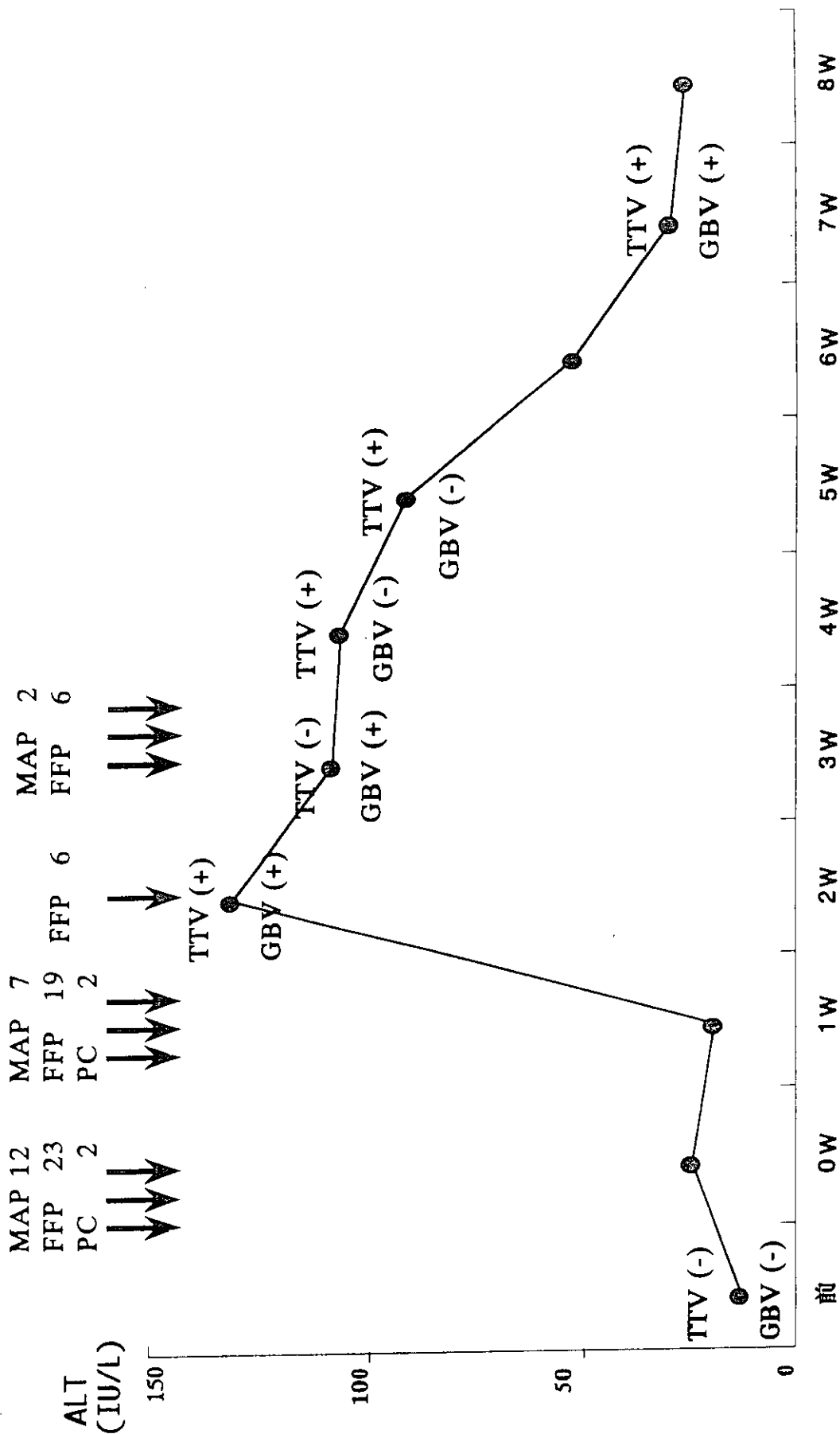
輸血本数	追跡症例数 : PTH発症例
1~5	42 : 2 (4.8%)
6~10	46
11~20	29
21~50	1
51~	4
計	143 : 2 (1.4%)

(2002年)

輸血本数	追跡症例数 : PTH発症例
1~5	46
6~10	42 : 2 (4.8%)
11~20	30 : 1 (3.3%)
21~50	20 : 1 (5.0%)
51~	5
計	143 : 4 (2.8%)

# 症例 1 T.I.I. (M, 89Y): AA

★  
輸血前 HBsAg (+)  
HCV (-)

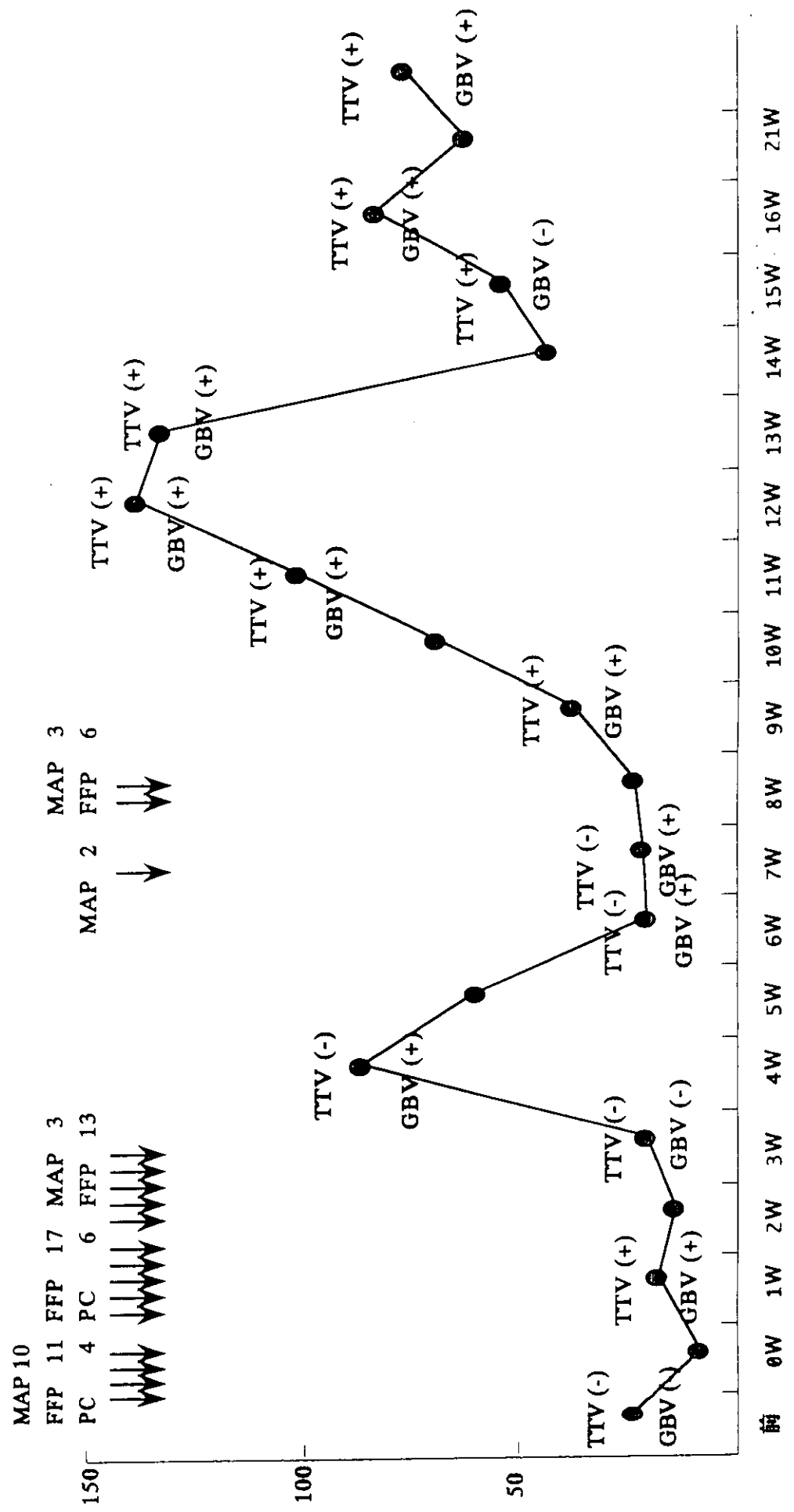


# 症例 2

H.H.(M, 73Y):AA

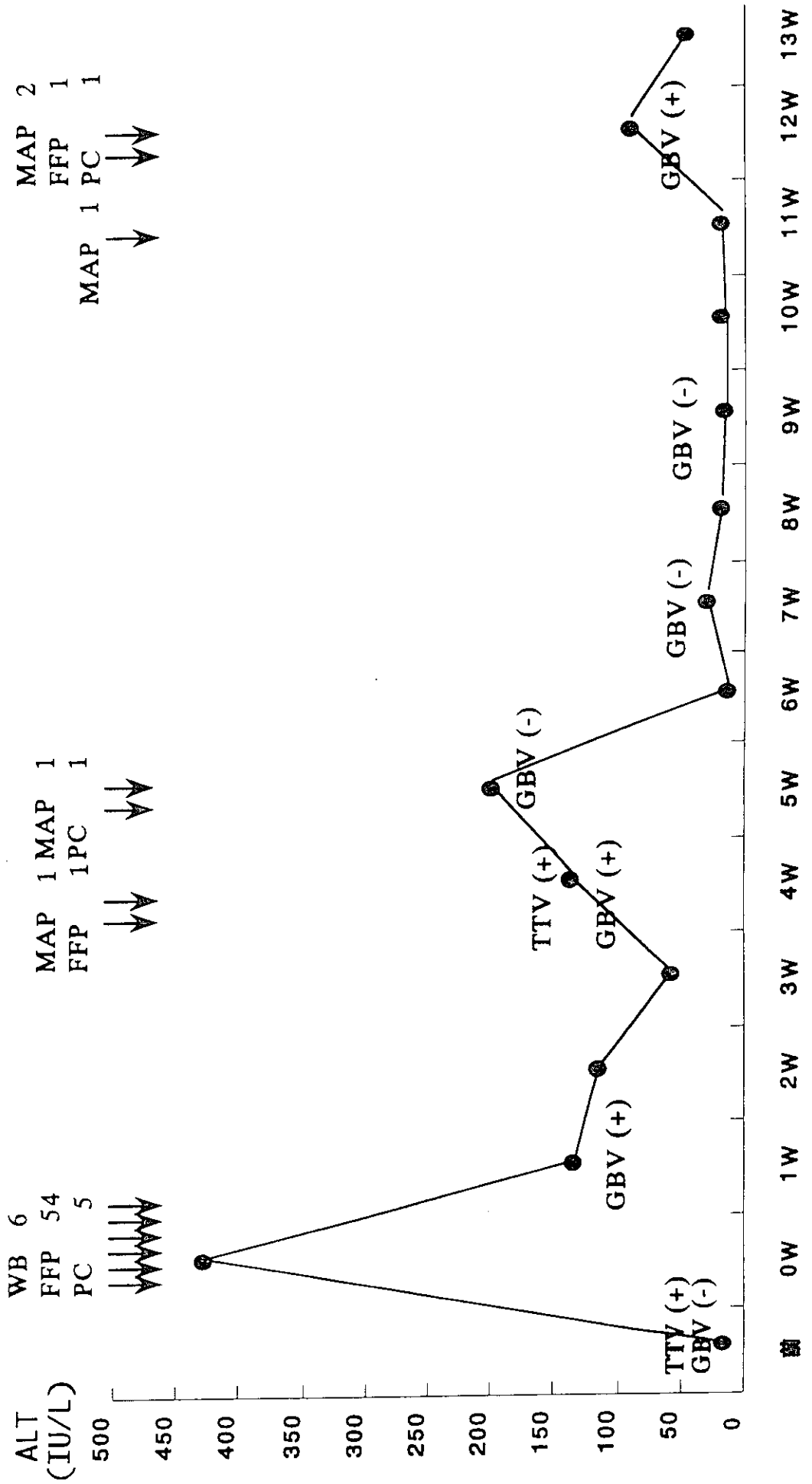
輸血前 HbAg (-)  
HCV (-)

ALT (IU/L)



### 症例 3 N.T.(M, 2Y): asplenia

輸血前 HbAg (-)  
HCV (-)



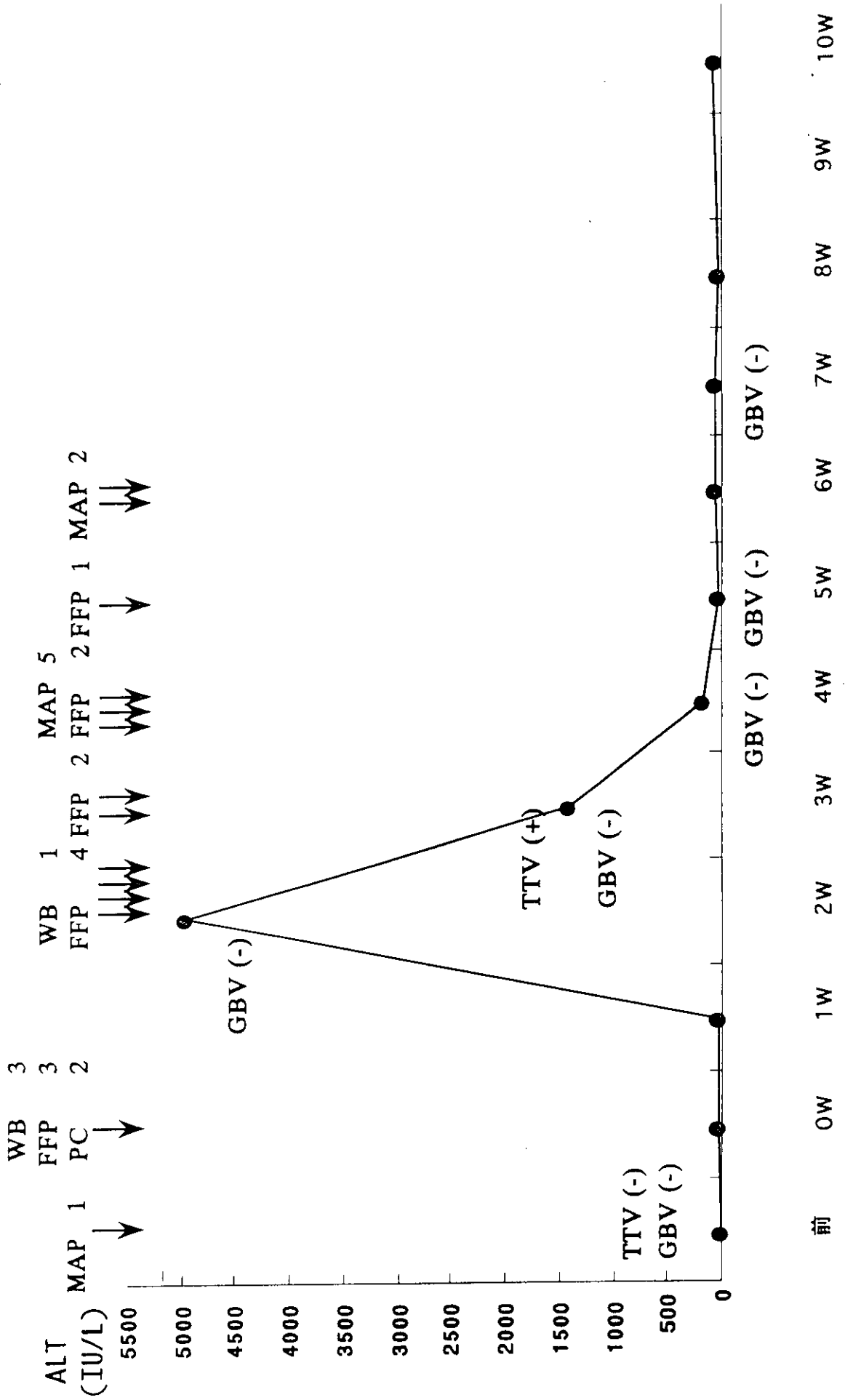


症例 4

R.H.(M,1Y):ECD

輸血前 HbAg (-)

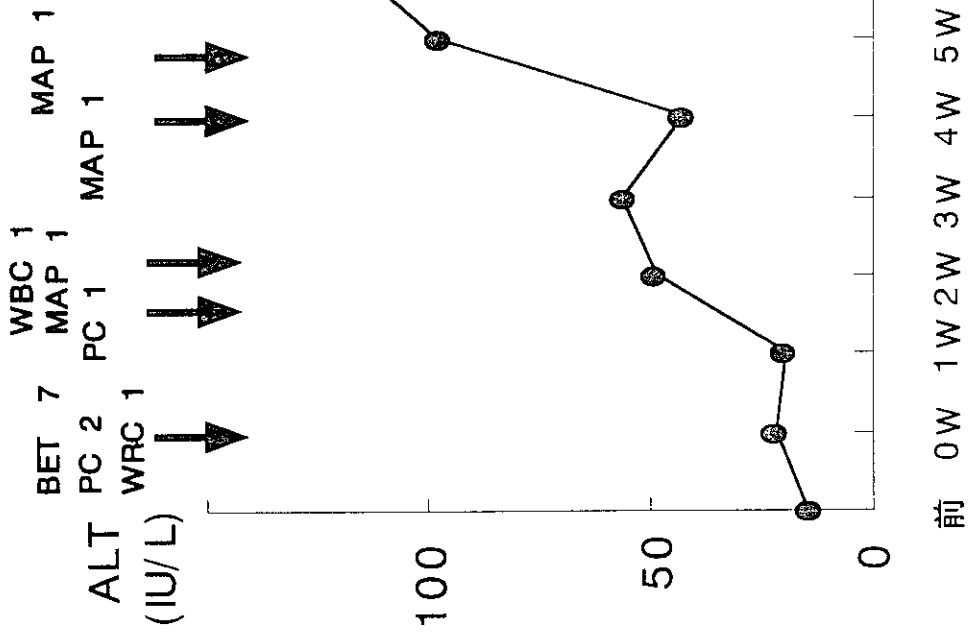
HCV (-)



# 症例 5

## A.H (M, O Y) : d-TGA

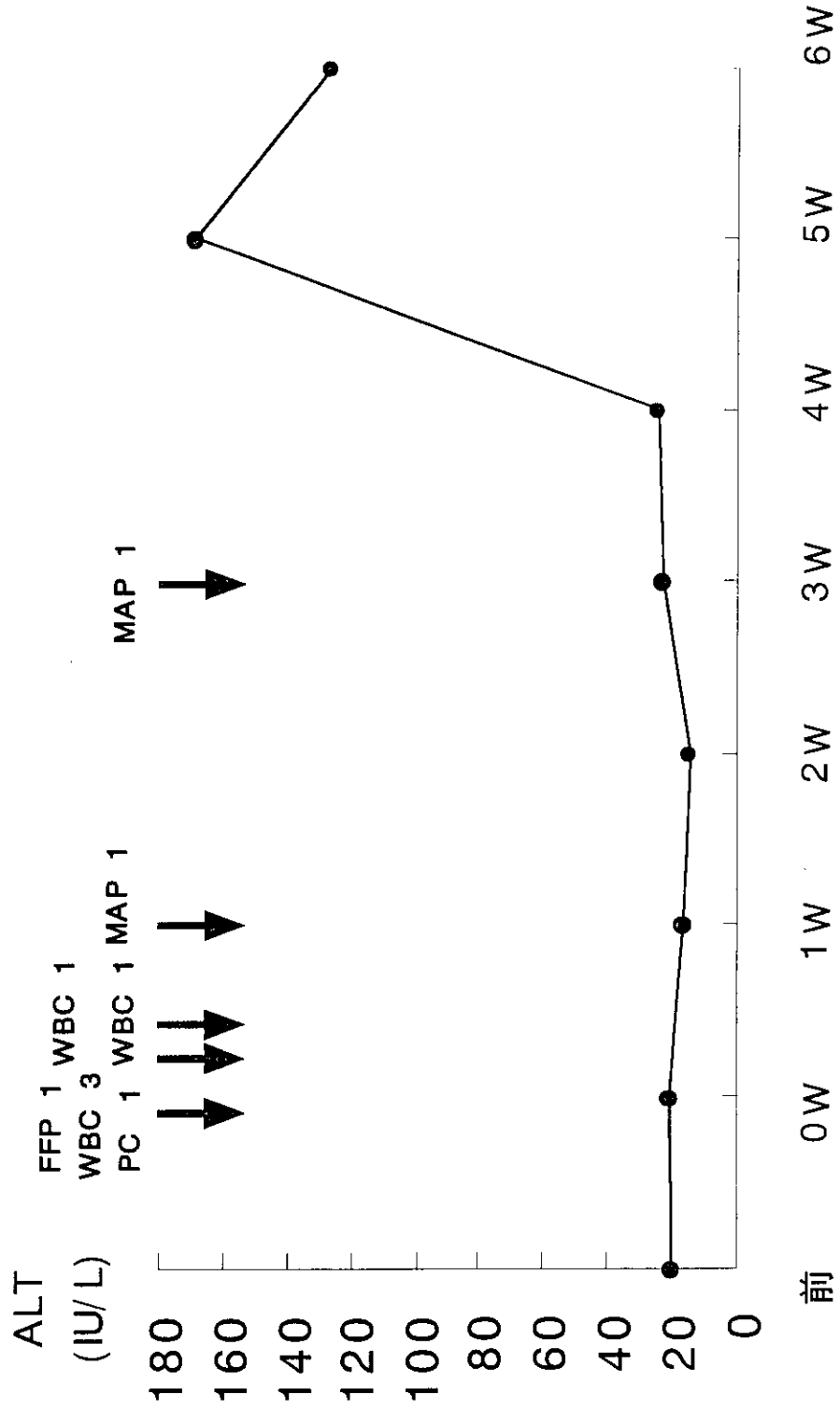
輸血前 HBsAg (-)  
HCV (-)



# 症例 6

M.A (F,0Y): TAPVR

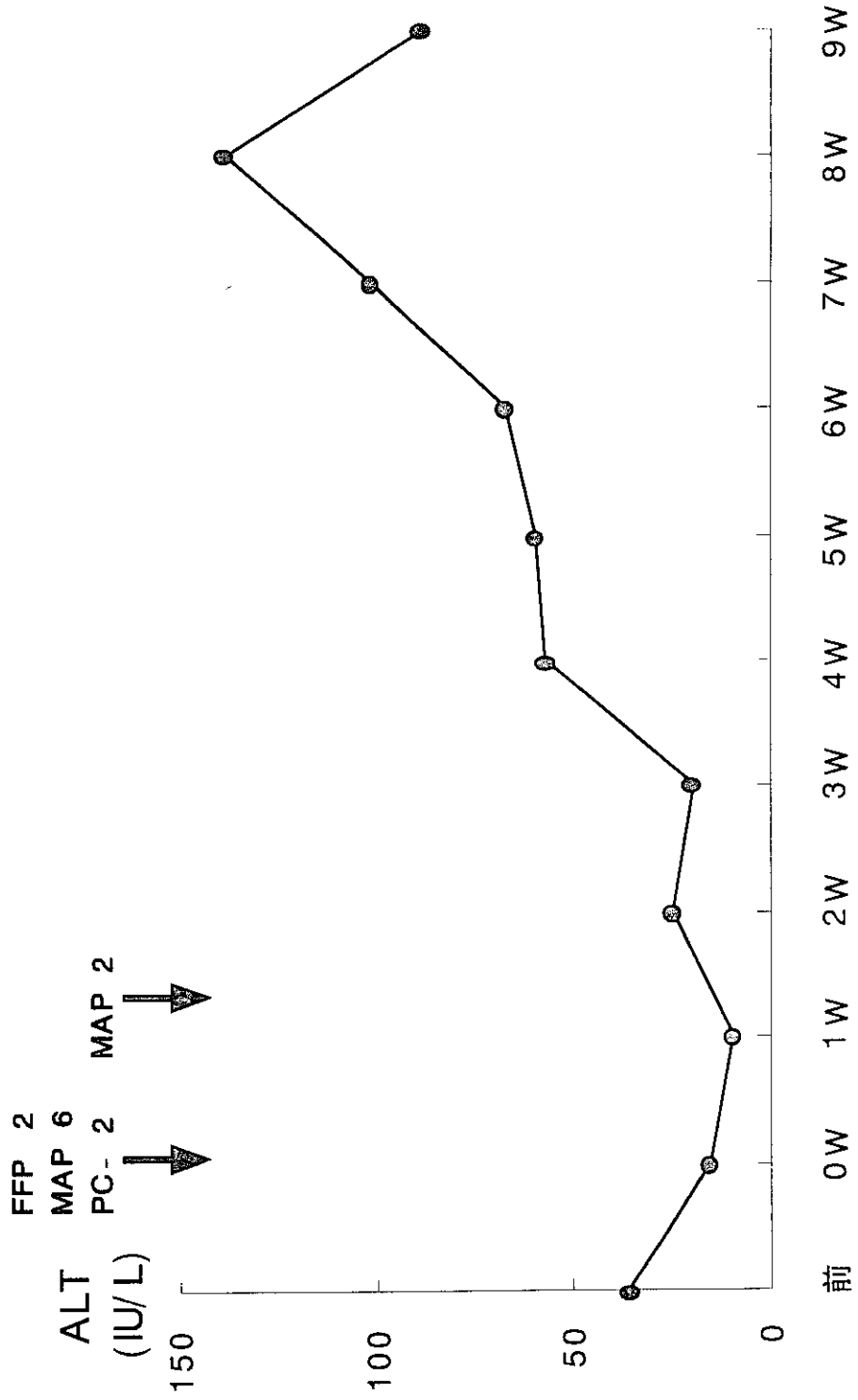
輸血前      HBsAg (-)  
 HCV (-)



# 症例 7

Z.S (M,55Y): OMI

輸血前      HBsAg (-)  
                 HCV (-)



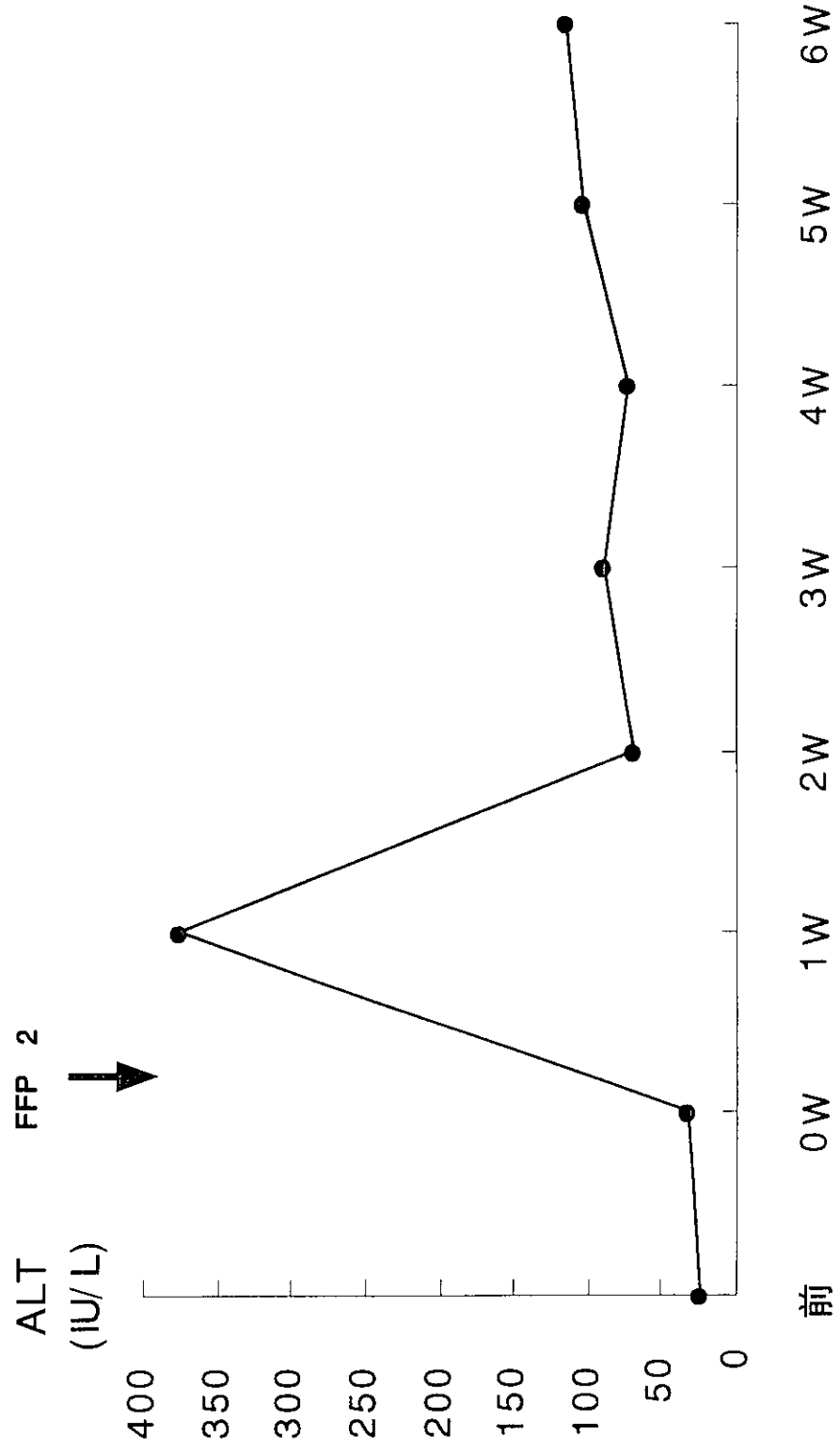
# 症例 8

Y.O (M,62Y) : AA

輸血前

HBsAg (-)

HCV (-)

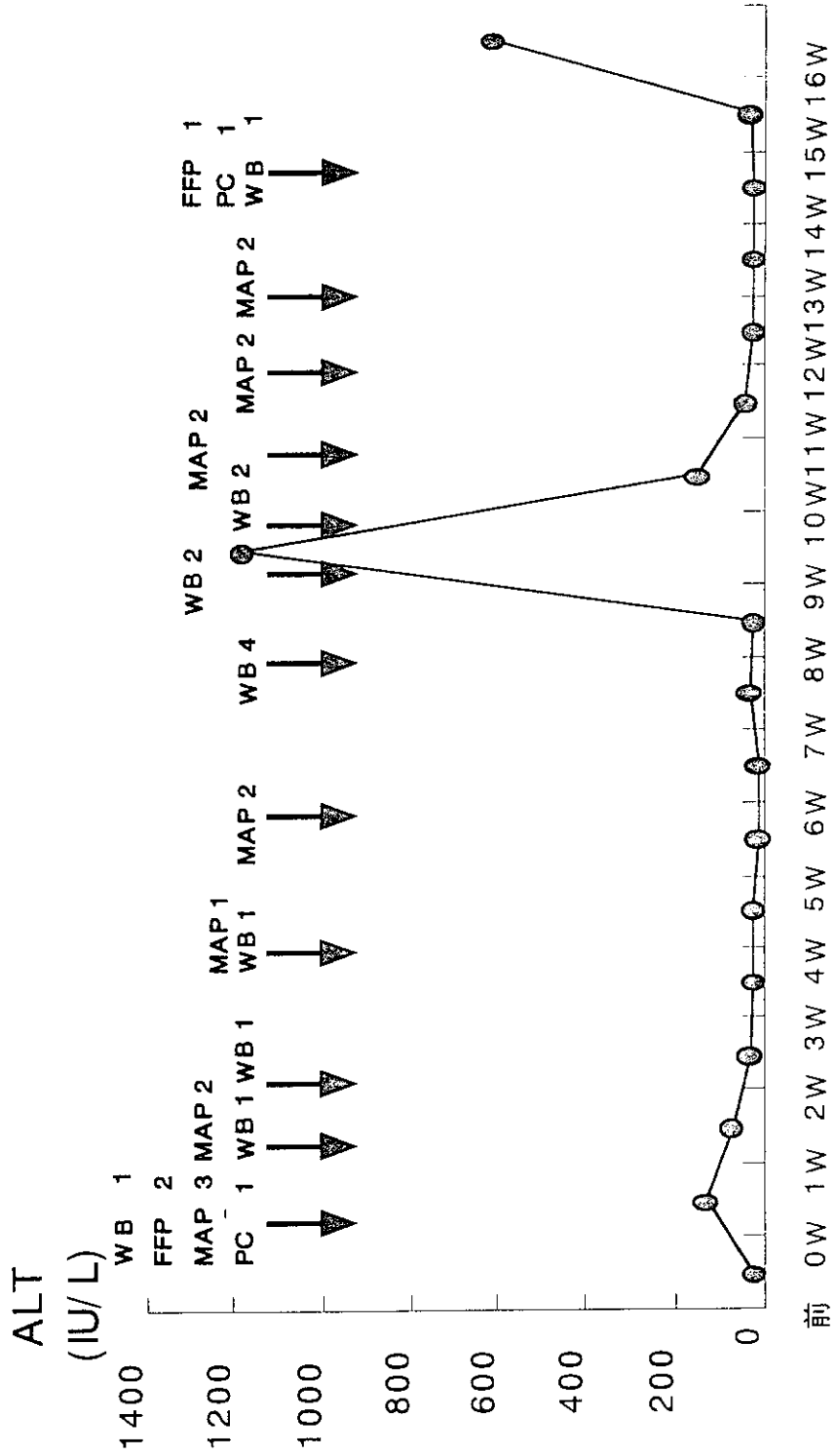


症例 9 D.F (M,2Y): 修正大血管転位症

輸血前

HBsAg (-)

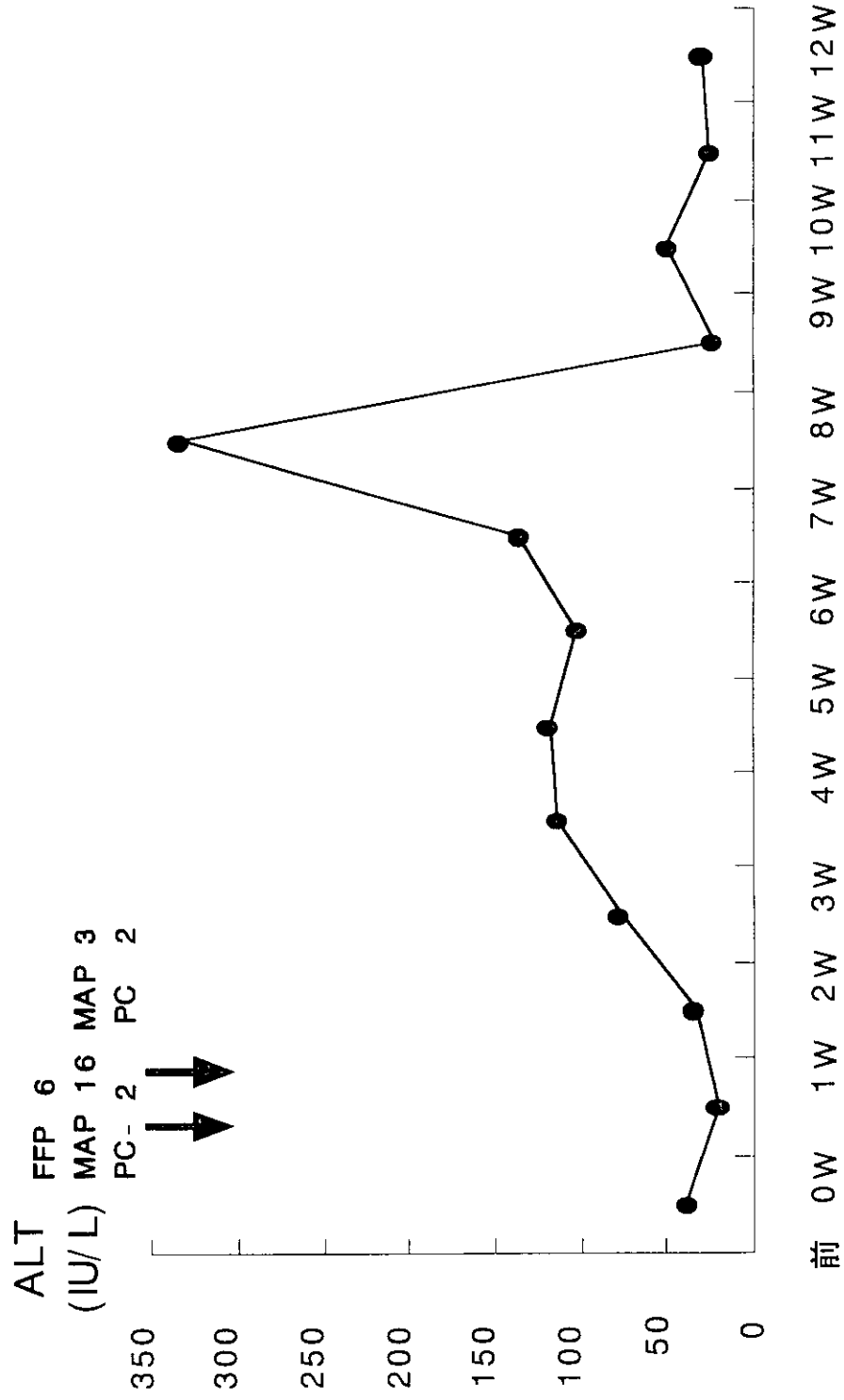
HCV (-)



# 症例 10 S.M (M, 55 Y): AS

★  
HBsAg (+)  
HCV (-)

輸血前



# 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

## 分担研究報告書

### 当科における輸血後肝炎発生に関する研究

分担研究者 枝元 良広 国立国際医療センター外科

研究要旨：平成13、14年度輸血受血者における肝炎の発生を検索することを目的とした。14年度外科入院患者中輸血を受けた症例は77例でそのうち輸血後経過を観察可能であった65例に対して肝機能の観察を行った。この65例中輸血後肝炎診断基準（1996年3月輸血後肝炎診断基準）を満たしたものはなかったが、一時的な肝機能異常を認めたものは下部消化管手術9例と上部消化管手術症例1例の計10例であった。これら65例の輸血前および輸血後一ヶ月の受血者血清を保存した。平成13年度に輸血後肝炎調査のため三ヶ月以上追跡した症例は60例であった。輸血後肝炎と判定された症例はなかったが、直後より一過性の肝障害を認めたものが4例あった。

献血者感染症スクリーニングにて輸血後肝炎の発生率は以前に比し激減したことは確かである。当院においては定型的手術症例に対する輸血はほとんど行われなものの、5年前より併設された救急部を通じた緊急手術症例や、拡大手術症例に対する輸血機会が多くなり、一輸血機会あたりの投与単位数は、4年前と比較し倍増している（約10単位から20単位へ）。緊急重症症例や拡大手術症例による術後肝障害の反映かは不明であるが、輸血後一過性肝機能異常症例は平成14年度も10例（14%）認められた（4年前6.1%）。一定期間における同一症例に対する輸血頻度の上昇を考慮しつつ輸血による肝機能障害の判定にはこれまで以上に注意が必要と考えられる。

## A. 研究目的

I. 平成13、14年度輸血後肝炎発生頻度（定点観測）

II. 輸血後肝炎の検索

## B. 研究方法

- ① 平成14年度の外科入院患者の輸血例77例と、平成13年度輸血例70例とした。輸血前肝障害のない、肝、胆、脾疾患を除いた症例であった。肝炎の診断は1996年3月の輸血後肝炎診断基準によった。
- ② 輸血前抗HCV抗体測定にはイムチェックF-HCV C50Ab（国際試薬）を、HBs抗原測定にはエルジアF-HBs抗原（sysmex）を、HBs抗原抗体価測定はアキシムEIAキット（ダイ

ナボット）を使用した。

- ③ 肝炎ウイルス遺伝子は、HCV-RNA（5' UTR）、HGV-RNA（5' UTR）、HBV-DNA（X領域）にプライマーを設定し測定した。
- ④ 受血者の追跡は、輸血前血清及び輸血後一ヶ月の血清を保存し、可能な限り三、六ヶ月後の血清も保存した。肝機能測定は、輸血後一週毎に一ヶ月行った。それ以降は外来受診時とした。

## C. 研究結果

平成14年度輸血後追跡可能症例は65例であった。輸血数は総数1818単位、一個人平均20単位、MAP総数1155単位、平均17.5単位、FFP総数568単位、平均25.8単位、PLT総数95単位、平均47.5単位であった。上部消化管症例



28例、下部消化管症例34例、その他3例であった。輸血後肝炎と判定された症例はなかった。輸血後一過性の肝障害を認めたものが10例あった。(表1)

平成13年度に輸血後肝炎調査のため三ヶ月以上追跡した症例は60例であった。輸血数は総数1495単位、一個人平均25単位、MAP総数965単位、平均16単位、FFP総数360単位、平均20単位、PLT総数170単位、平均42単位であった。輸血後肝炎と判定された症例はなかった。(表2)

## II 輸血後肝炎の検索

平成14年度に輸血後追跡可能であった64症例中輸血後一過性のALTの上昇を認めた10例について輸血前、後約1ヶ月の保存血清に関して現在肝炎ウイルスの関与を検索中である。

### D. 結論

輸血後肝機能異常症例は平成14年度も

10例(14%)、13年度も4例(7%)認められ、以前までの年発生率(98年3.2%、97年8.5%、96年7.4%)よりは発生率の上昇が認められた。特に平成14年度では下部消化管症例が大多数であった。

献血者感染症スクリーニングにて輸血後肝炎の発生率は以前に比し激減したことは確かである。当院においては定型的手術症例に対する輸血はほとんど行われないものの、5年前より併設された救急部を通じた緊急手術症例や、拡大手術症例に対する輸血機会が多くなり、一輸血機会あたりの投与単位数は、4年前と比較し倍増している(約10単位から20単位へ)。緊急重症症例や拡大手術症例による術後肝障害の反映かは不明であるが、輸血後一過性肝機能異常症例は平成14年度も10例(14%)認められた(4年前6.1%)。一定期間における同一症例に対する輸血頻度の上昇を考慮しつつ輸血による肝機能障害の判定にはこれまで以上に注意が必要と考えられる。

表1

平成14年度輸血後肝炎発生頻度

	5単位以下	6-10単位	11-20単位	21単位以上	合計
輸血症例数	2	27	18	30	77
追跡症例数	2	23	14	26	65
一過性肝障害	0	5	2	3	10

表2

平成13年度輸血後肝炎発生頻度

	5単位以下	6-10単位	11-20単位	21単位以上	合計
輸血症例数	6	23	19	26	70
追跡症例数	5	11	19	25	60
一過性肝障害	0	2	0	2	4

# 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

## 分担研究報告書

### 国立仙台病院における輸血後肝炎の発生状況と 供血者血漿中のE型肝炎ウイルス抗体検出に関する研究

分担研究者： 菊地 秀 国立郡山病院長

研究協力者： 高橋 通規 国立仙台病院 外科  
鈴木 哲朗 国立感染症研究所ウイルス第二部室長

#### 研究要旨：

平成12年、13年、14年の3年間における輸血後肝炎の発生調査と、献血者におけるE型肝炎ウイルス(HEV)抗体の保有率の調査を行った。その結果、この3年間に、国立仙台病院外科（一部呼吸器外科を含む）において、輸血後3ヵ月以上追跡し得た症例は190例であり、この中から輸血後肝炎の発生は認められなかった。従って、国立仙台病院外科では、平成10年の輸血後非A非B非C型肝炎の1例を最後にその後発生を見ていない。また、本邦で初めて輸血によるE型肝炎の発生が報告されたことを受けて、準緊急的に献血者血漿（248検体）中のHEV抗体を測定したところ、IgM抗体は全例で陰性であったが、IgG抗体は39検体（15.7%）で陽性であった。今後、本研究のような献血者におけるHEV抗体の保有率及び輸血前後におけるHEV抗体の出現や抗体価の変動を調査し、輸血によるHEV感染の可能性についての検証が必要であると考えられた。

#### A. 研究目的

輸血後肝炎の発生は献血者スクリーニングに核酸増幅検査(NAT)が導入されてから著明に減少した。しかしながら極くわずかではあるが今でも輸血後肝炎の発生が認められている。また昨年7月には、本邦で初めて輸血によるE型肝炎の発生も確認されている。本研究の目的は輸血後肝炎の発生状況を調査し、その原因を特定し、有効な感染防禦の手段を探りもって輸血後肝炎の撲滅を図ることにある。

#### B. 対象および方法

研究の対象は過去3年間において国立仙台病院外科（一部呼吸器外科を含む）で、輸血後3ヵ月以上肝機能を追跡し得た症例190例（平成12年65例、平成13年63例、平成14年62例）である。無輸血例244例は術後1ヵ月以上肝機能

を追跡し得た症例を研究の対象とした。輸血後肝炎の診断は「輸血後肝炎の診断基準」（厚生省肝炎連絡協議会 1996年3月策定）に拠った。

一方、E型肝炎ウイルス(HEV)抗体の検出を試みた献血者血漿248検体（248献血者）は、平成14年に国立仙台病院にて輸血に使用された献血者血漿の一部である。HEV抗体の検出は国立感染症研究所で開発されたELISA法により、抗HEV IgG抗体とIgM抗体を測定した。即ちHEV構造タンパク領域遺伝子を組み込んだバキエ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て得られた粒子をマイクロプレートにコーティングし抗体検出ELISAを行った。

C. 研究結果と考察

1. 肝炎患者発生数

輸血、無輸血症例を問わず平成12年から14年までの3年間に於ける肝炎の発生は皆無であり、国立仙台病院外科においては平成10年の輸血後非A非B非C型肝炎の発生を最後に、その発生は平成14年まで確認されていない(表1、2)。ただし、診断基準に照らして肝炎とは言えない術後の肝機能障害例が、この3年間で輸血症例190例中20例(10.5%)、無輸血症例244例中44例(18%)に認められた(表3)。輸血症例での肝機能障害例の多くは輸血バッグ数が5以下であった。その多くは術後2週間以内には軽快していることから、肝機能障害の原因として、術前後に使用した抗生物質などの薬剤による影響や、輸血後の溶血作用によるものと考えられたが、TTVの関与も否定し得ない。従って、今後このような症例におけるTTVの解析が必要と考えている。

2. 献血者におけるHEV抗体の検出

献血者血漿248検体中、感染初期のマーカーであるIgM抗体は全例で陰性であった。しかし、IgG抗体については、陽性と確定される検体は39検体で、全体の15.7%であった(図1)。

武田らの報告(J. Med. Virol. 62:327-333)によれば、健常日本人(0~70歳)の抗HEV IgG

抗体の保有率は地域差が見られ、わが国の南方地域では1.9%、中央部で14.1%、北方地域で3.3%と言われている。北方地域に属するわれわれの成績は15.7%と、3.3%より約5倍も高いIgG抗体保有率を示したが、HEVのIgG抗体は加齢と共に上昇することから、検出年齢を同等とすれば両者は極めて近似した抗体保有率になるものと思われる。

D. 結論

献血者スクリーニングにNATが導入されてから輸血後肝炎の発生は極めて稀となった。しかしながら最近、輸血によるE型肝炎がわが国で初めて報告されたことから今後もおお輸血後肝炎の発生調査は必要であり、更に本研究で行われたような献血者におけるHEV抗体の保有率の調査や、輸血前後におけるHEV抗体の検出などを今後急いで試みる必要があると考えられた。

E. 研究発表

論文発表

菊地 秀：輸血後肝炎—肝炎ウイルス対策の変遷と肝炎発生の推移、別冊医学のあゆみ、2002：85-91

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

表1

(2000.1月~12月)				(2001.1月~12月)				(2002.1月~12月)			
輸血 バッグ数	検出症例 (平均輸血 単位数)	肝機能 異常例	肝炎例	輸血 バッグ数	検出症例 (平均輸血 単位数)	肝機能 異常例	肝炎例	輸血 バッグ数	検出症例 (平均輸血 単位数)	肝機能 異常例	肝炎例
-5	41 (2.9)	14	0	-5	39 (2.8)	3	0	-5	38 (2.9)	2	0
6-10	10 (7.5)	0	0	6-10	8 (7.38)	0	0	6-10	10 (6.8)	0	0
11-20	6 (16.8)	0	0	11-20	8 (12.9)	0	0	11-20	7 (13.7)	0	0
21-	8 (34.8)	0	0	21-	8 (3.7)	0	0	21-	7 (35.6)	1	0
計	65 (8.8)	14	0	計	63 (9.0)	3	3	計	62 (8.5)	3	0

肝炎患者発生数 表2

(1976年~2002年12月)

年次	検索症例数	輸血後肝炎				無輸血非A非B肝炎例数	肝炎例数
		平均輸血量(U)	B型肝炎例数	非A非B肝炎,C型肝炎例数(%)	平均輸血量(U)		
'76	148	8.5	0	43 (29.1)	7.8	5	48
'77	170	7.6	1	27 (15.9)	7.7	6	34
'78	162	8.7	0	28 (17.3)	6.4	13	41
'79	154	8.3	0	20 (13.0)	7.6	21	41
'80	145	8.7	1	25 (17.2)	6.8	16	42
'81	161	8.2	0	21 (13.0)		22	43
'82	156	7.6	1	28 (17.9)		13	42
'83	132	5.8	1	24 (18.2)		10	35
'84	131		0	13 (9.9)		11	24
'85	123		0	16 (13.0)		10	26
'86	106	8.8	0	7 (6.6)	6.4	9	16
'87	120	12.6	0	6 (5.0)	27.2	5	11
'88	87	11.7	0	4 (4.6)	21.8	1	5
'89	97	12.2	0	4 (4.2)	22.6	1	5
'90	52	16.0	0	0 (0)	(-)	0	0
'91	60	11.1	0	1 (1.8)	12.0	0	1
'92	38	11.3	0	0 (0)	(-)	0	0
'93	61	9.8	0	0 (0)	(-)	0	0
'94	30	7.6	0	0 (0)	(-)	0	0
'95	23	7.9	0	0 (0)	(-)	0	0
'96	57	14.8	0	0 (0)	(-)	0	0
'97	37	10.0	0	1 (2.7)	20.0	0	1
'98	45	8.4	0	1 (2.0)	(-)	0	1
'99	43	7.6	0	0 (0)		0	0
'00	65	8.8	0	0 (0)		0	0
'01	63	9.0	0	0 (0)		0	0
'02	62	8.5	0	0 (0)		0	0
計	2507	9.7	4	269 (12.0)	13.1	143	416

術後肝機能障害例 表3

年	検索症例		術後肝機能障害	
	輸血例	無輸血例	輸血例	無輸血例
2000	65	96	14 (21.5%)	23 (23.9%)
2001	63	78	3 (4.8%)	14 (17.9%)
2002	62	70	3 (4.8%)	7 (10%)
計	190	244	20 (10.5%)	44 (18%)