

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

# 輸血後肝炎に関する研究

平成15年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 菊地 秀

平成16(2004)年 3月

## 輸血後肝炎に関する研究

### 班員名簿

班長	菊地 秀	国立仙台病院 外科	副院長
班員	稲葉 頌一	九州大学医学部 遺伝子・細胞療法部	講師
	枝元 良広	国立国際医療センター 外科	医師
	上司 裕史	国立療養所東京病院 内科	医長
	清澤 研道	信州大学医学部 第二内科	教授
	小西 奎子	国立金沢病院 第二臨床検査科	科長
	佐藤 裕二	北海道大学医学部 第一外科	助教授
	鈴木 哲朗	国立感染症研究所 ウイルス二部	室長
	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	部長
	田中 英夫	大阪府立成人病センター 調査部	参事
	中島 一格	日本赤十字社 東京都西血液センター	所長
	藤井 壽一	東京女子医科大学 輸血・細胞プロセッシング部	教授

## 目 次

### I. 総括研究報告書

菊地 秀	輸血後肝炎に関する研究	1
------	-------------	---

### II. 分担研究報告書

1. 稲葉 頌一	九州大学附属病院での輸血後肝炎発生状況	10
2. 枝元 良広	当科における輸血後肝炎に関する研究	12
3. 上司 裕史	国立療養所東京病院における輸血後肝炎の実態調査	15
4. 清澤 研道	慢性化した輸血後非A非B型肝炎（C型肝炎）の 急性肝炎からの線維化の推移	18
5. 小西 奎子	輸血後肝炎の発生状況と各種ウイルスの輸血を介する感染モニター	21
6. 佐藤 裕二	肝細胞癌患者におけるE型肝炎ウイルスの感染状況に関する研究	26
7. 鈴木 哲朗	輸血後肝炎におけるE型肝炎ウイルス及びTTウイルスの役割	28
8. 瀧本 眞	輸血後肝炎の発症状況と遡及調査結果	32
9. 田中 英夫	献血で見出されたHCV陽性通知対象者における、 肝細胞がん罹患リスクとその関連要因	39
10. 中島 一格	輸血後肝炎 —医療機関からの報告—	43
11. 藤井 壽一	循環器科手術例における輸血後肝炎の発生調査	48
12. 菊地 秀	輸血後肝炎の発生状況と献血々液中のE型肝炎ウイルス抗体の検出	51

# I. 総括研究報告書

## 輸血後肝炎に関する研究

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者: 菊地 秀（国立仙台病院 副院長）

研究要旨：本研究の目的は輸血による肝炎を可能な限り減少させて輸血医療の安全性を高めることにある。そのためには輸血後肝炎発生数やその起因などを調査することが必要である。

本研究は過去 20 数年にわたる輸血後肝炎の発生調査に連なるものであり、3 年計画の 2 年目に当る平成 15 年度も昨年度とほぼ同様の目標を掲げて研究に臨んだ。研究目標と結果は以下の通りである。

### 1. 輸血後肝炎の発生調査と非 B 非 C 型肝炎の解析

平成 15 年において輸血後肝炎の追跡調査患者数は 1484 例（7 班員施設）でこの中から 3 例の輸血後肝炎の発生が認められ（発生率 0.2%）、いずれも非 B 非 C 型肝炎であった。これらの症例の詳細な解析は現在進行中である（表 1）。

### 2. 献血々液における NAT の輸血後肝炎防止対策としての評価

平成 15 年（但し 11 月まで）に全国の医療機関から日赤の血液センターに寄せられた感染症報告（自発報告）のうち肝炎関連のものは HBV85 件、HCV85 件、HEV3 件、HGV1 件、TTV1 件の計 175 件であった。これらの中で、血液センターでの保管検体から肝炎ウイルスが検出されたのは、HBV11 例と HGV1 例であった。これらのうちウイルスの遺伝子解析の結果、輸血により感染した可能性が高かったのは HBV9 例と HGV の 1 例であった。HBV 感染例の中にはこれまでの通念に反し、輸血後約 1 年経過後に肝炎を発症した例もあったので、輸血後かなり長期にわたって肝機能を追跡する必要もあるのではないかと考えられた。

### 3. 輸血に伴う HEV と HAV、CMV 等の感染の可能性

2 カ所の班員施設で輸血前に IgG-HEV 抗体陰性の患者、計 691 例について輸血前、輸血後の IgM-HEV 抗体と IgG-HEV 抗体を検査した。感染初期に出現する IgM 抗体は全例で陰性であった。感染既往を示す IgG 抗体は 17 例で陽転していたが肝炎の発症は認められなかった。輸血によって伝播されたものと考えられた。また、別の班員施設で輸血を受けた患者 138 例の輸血後早期（2～5 週）とその数週間後のペア血清を測定した結果、IgM 抗体はすべて陰性であったが、IgG 抗体は輸血による HEV 抗体の伝播の可能性のあるものが 19 例（14%）あった。また 7 例（5%）は輸血後 2 ヶ月以降に IgG-HEV 抗体が陽転しており、肝炎の発症はないものの輸血による HEV 感染の可能性が否定できず、輸血前血清を調査した上で HEV の感染経路を特定したい。輸血に伴う HAV（294 例中未感染者 61 例について調査）、CMV（294 例中未感染者 9 例について調査）の感染は認められなかった。

### 4. 輸血後肝炎患者と輸血後 ALT 軽度異常者における TTV の検討

輸血後非 A 非 B 型肝炎 11 例の保存血清を用いて TTV DNA を調べたところ 7 例（63.6%）で TTV が陽性化し TTV の関与が窺われた。これらの患者の肝炎は軽度で一過性であった。また輸血後非 B 非 C 型肝炎疑いの 5 症例について、輸血との関連が考えられる遺伝子グループ(genogroup)1 の PCR では、2 例が輸血前後とも陽性であり、また 1 例は輸血後に陽転化した。ALT 値の変動との相関は認められなかった。今後、輸血によって伝播した TTV クローンの同定や病態と TTV 遺伝子量の変動との関係を解析することによって TTV と急性肝炎との関係を明らかにしたい。

### 5. 輸血後急性 C 型肝炎の予後の検討

輸血後急性肝炎の予後を肝組織の線維化の進行度の面から検討した結果、1 年毎の fibrosis stage (FS)の進展度は平均 0.11 で肝硬変(FS4)に至るには平均 36.4 年を要することが分かった。進行度に男女差はないが同時肝炎発症者が高齢者であるほど線維化の進行度が速かった。

### 6. 献血で見出された HCV 陽性通知対象者における肝細胞癌罹患リスクとその関連要因

HCV 感染者の 9 年累積肝癌罹患率は HCV 陽性通知献血者で 3.0%、HBV のそれは 2.0%、HCV、HBV 重複感染者は 12.0%であった。つまり HBV と HCV との重複感染者はどちらか 1 つの感染者に比しかなり肝癌罹患のリスクが上回ると考えられた。このような事実を HCV 陽性献血者に示すことによりその後の受療行動を促進させ、ひいてはウインドウ期の献血などの抑制につながるのではと考えられた。

## 分担研究者

稲葉 頌一 九州大学医学部遺伝子・細胞療法  
部 文部科学教官  
枝元 良広 国立国際医療センター 外科 医師  
上司 裕史 国立療養所東京病院 内科 医長  
清澤 研道 信州大学医学部第二内科 教授  
小西 奎子 国立金沢病院第二臨床検査科 科長  
佐藤 裕二 北海道大学医学部 第一外科  
助教授  
鈴木 哲朗 国立感染症研究所ウイルス第二部  
室長  
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 部長  
田中 英夫 大阪府立成人病センター調査部  
参事  
中島 一格 日本赤十字社東京都西血液センタ  
ー 所長  
藤井 壽一 東京女子医科大学 輸血・細胞プロ  
セッシング部 教授

## 研究協力者

橋本 充恵 国立療養所東京病院  
原田 英治 " "  
片山 徹 " "  
田中 栄司 信州大学医学部 助教授  
松本 晶博 " 助手  
梅村 武司 " 医員  
高岡 幸子 国立金沢病院臨床検査科  
伊藤 節子 " "  
李 天成 国立感染症研究所ウイルス第二部  
鈴木 亮介 " "  
武田 直和 " "  
蘭崎 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  
病院麻酔科  
山下 万利子 兵庫県赤十字血液センター  
能勢 義介 " "  
井本 しおん " "  
三戸 壽 " "  
津熊 秀明 大阪府立成人病センター調査部  
大島 明 " "  
山野 孟 大阪府赤十字血液センター  
柴田 弘俊 " "  
松田 利夫 日本赤十字社中央血液センター  
村岡 正人 " "  
高橋 通規 国立仙台病院外科 医師

## A. 研究目的

この研究の目的は輸血による肝炎を可能な限り減少させて輸血医療の安全性を高めることにある。そのためには輸血後肝炎の発生数やその起因を調査し、輸血医療の安全性向上のための方策を考え、採られた手段を評価することが必要である。

本研究は過去20数年にわたる輸血後肝炎の発生調査に連なるものであり、3年計画の2年目にあたる本年度もほぼ昨年と同様の以下の研究目標を掲げて研究に臨んだ。

### 1. 輸血後肝炎の発生調査と非B非C型肝炎の解析

献血々液のスクリーニングに核酸増幅検査(NAT)が導入されてから、輸血後肝炎は確かに激減したが、現在なお皆無ではない。一昨年には輸血によるE型肝炎の発生も確認された。

しかしながら、臨床の現場では輸血後肝炎については関心が薄れつつある。全国的に見

れば小グループではあるが、われわれのような研究班が輸血後の患者の状態を監視し、1例と言えども輸血後肝炎を見た場合にはその原因を解析することが必要である。

### 2. 献血々液におけるNATの輸血後肝炎防止対策としての評価

日本赤十字社(日赤)の調査によれば、平成14年に輸血による肝炎の可能性があったのはHBVの8例で、ウインドウ期の低力価の感染性因子によるものが多かった。これらの因子を徹底的に解明し防禦策を講じることが輸血の安全につながる。

### 3. 輸血に伴うHEVとHAV、CMV等の感染の可能性の検討

E型肝炎は従来人畜共通感染症で、E型肝炎ウイルス(HEV)の経口感染によると考えられて来たが、一昨年、本邦で初めて輸血によ

る感染例が報告された。それ以降、今までのところ輸血による感染例は報告されていないが、感染の可能性はまだ残っている。そこで献血々液におけるスクリーニングの是非を視野に入れつつ、昨年引き続き、献血々液中のHEVや輸血前後におけるHEV抗体を調べ、輸血による感染の可能性を検討する。同様の検討をA型肝炎ウイルス（HAV）やサイトメガロウイルス（CMV）についても行う。

#### 4. 輸血後肝炎患者と輸血後ALT軽度異常者におけるTTVの検討

TTウイルス（TTV）は当研究班の班員施設での肝機能追跡患者から発見されたウイルスであるが、急性肝炎における病原性については不明な点が多い。従って輸血を介する感染の実態や輸血後急性肝炎におけるTTVの役割を明らかにすることが必要である。

#### 5. 輸血後急性C型肝炎の予後の検討

医療の現場でC型肝炎ウイルス（HCV）が特定できるようになったのは1989年末からである。それ以前から、輸血後肝炎の多くは発症したら治癒に至らないことが、経験的に知られてはいた。しかし、はっきりしたことは不明であった。最近になりC型肝炎はHCV感染が持続する限り肝炎は不可逆であり、線維化は徐々に進行することが明かとなった。そしてその終末像は肝硬変でありその先には肝癌がある。従って肝の線維化の推移を把握することは輸血後肝炎の長期予後の推定に重要である。

#### 6. 献血で見出されたHCV陽性通知対象者における肝細胞癌罹患リスクとその関連要因

献血時に安全な血液を確保するための手立ての一つとしてハイリスクの献血者を減らすことがある。そのためには陽性通知を受けたHCV陽性者の献血行動やハイリスク行動を抑制する必要がある。そのためには本人に健康上の問題の大きさを示す必要があり、その一つとして肝細胞癌罹患リスクの大きさなどを定量し、これを示すことにより医療機関の受療行動を促すことができる。

### B. 研究方法

#### 1. 輸血後肝炎の発生調査と非B非C型肝炎の解析

輸血された患者の肝機能を少なくとも輸血

後3ヵ月間以上追跡し得た症例を検索対象とした。ただし、輸血前に明らかに肝疾患に罹患している患者や、各種の肝炎ウイルスマーカーが陽性のいわゆる肝炎ウイルスキャリアは対象から省いた。肝炎の診断は肝炎連絡協議会の「輸血後肝炎の診断基準（1996年3月策定）」に従った。

#### 2. 献血々液におけるNATの輸血後肝炎防止対策としての評価

全国の医療機関から血液センターに寄せられた輸血後HBV、HCV感染等が疑われる症例（医療機関からの自発報告）と日赤の遡及調査の結果から輸血後肝炎と思われる症例について、肝炎ウイルスの遺伝子解析を行い輸血による感染の有無を検討した。

#### 3. 輸血に伴うHEVとHAV、CMV等の感染の可能性の検討

献血々液と一般入院患者の輸血前後の保存血清を用いてHEV抗体（IgM-HEVとIgG-HEV抗体）を検査した。HEV抗体の測定は国立感染症研究所で開発したELISA法に拠って行った。HAVはEIA法にてIgG-HAV抗体とIgM-HAV抗体、CMVはELISA法を用いてIgG-CMV抗体とIgM-CMV抗体を測定した。

#### 4. 輸血後肝炎患者と輸血後ALT軽度異常者におけるTTVの検討

輸血後肝炎患者及び肝炎には至らない輸血後ALT軽度異常者におけるTTVをPCR法により測定した。

#### 5. 輸血後急性C型肝炎の予後の検討

対象は1970年から1988年の間に輸血後肝炎を発症し肝生検を2回以上施行されている43例（男24例、女19例）で、経過中血清が保存されていた症例である。急性肝炎発症時の平均年齢は40.4±11.2歳の総肝生検回数は126回、1人当たりの回数は2.9回である。最長観察期間は33年である。肝線維化の程度はFibrosis stage（FS）で表した。

#### 6. 献血で見出されたHCV陽性通知対象者における肝細胞癌罹患リスクとその関連要因

大阪府赤十字血液センターを訪れた献血者の中からHCV陽性、HBV陽性、HCVとHBV共に陽性の通知者およびHCVとHBV共に陰性

の献血者肝細胞癌罹患情報を把握し人年法により肝細胞癌への進展リスクを解析した。

### C. 研究結果と考察

#### 1. 輸血後肝炎の発生調査と非B非C型肝炎の解析

平成15年に輸血後肝炎の発生調査に参加した班員施設は7施設であり、その検索症例数は1484例であった。この中から3例の輸血後肝炎の発生が認められ（発生率0.2%）、いずれも非B非C型肝炎であった。発生率は今年の0.7%から0.2%と更に減少した。献血スクリーニングにおいて50プールNAT開始後の輸血後肝炎の発生率は0.4%である。（稲葉、枝元、上司、小西、瀧本、藤井、菊地）

#### 2. 献血々液におけるNATの輸血後肝炎防止対策としての評価

全国の医療機関から日赤の血液センターに寄せられる感染症報告（細菌感染等を含む）は毎年およそ140-150件であるが、平成15年（但し11月まで）は256件で、そのうち肝炎関連ウイルスの報告はHBV85件、HCV85件、HEV3件、HGV1件、TTV1件であった。これらの中で保管検体から肝炎ウイルスが検出されたのは、HBV11例とHGVの1例であった。

HBV11例中、患者とのHBV DNAが一致したのは9例で昨年とほぼ同じであった。これらの中には輸血後1年近く経てから肝炎を発症した症例も見られた。この事実から、肝機能は輸血後かなり長期に渡って監視を続ける必要が出てくるのではないかと思われ今後議論の対象となろう。また、不明であった2例は何れも患者検体がHBsAb陽性のため肝炎ウイルスが検出できなかったものと思われた。（中島）

#### 3. 輸血に伴うHEVとHAV、CMV等の感染の可能性の検討

献血々液検体（216検体）中のHEV抗体を測定したところ、IgM-HEV抗体はすべて陰性であったが、IgG-HEV抗体は7検体で陽性であり、3.2%の献血者のHEV感染の既往者がいることが分かった。

次に輸血によるHEV感染の可能性について3施設で調査した。輸血を受けた患者で輸血前IgG-HEV抗体が陰性である277例の輸血前、輸血後のHEV抗体を調べたところIgM-HEV抗体、IgG-HEV抗体共に陰性であった。

また、別の班員施設では輸血を受けた患者414例の輸血前と輸血後6週以降の患者血清のHEV抗体を検査したところ、IgM-HEV抗体は全例で陰性であった。IgG-HEV抗体は17例で陽転していたが肝炎の発症は認められなかったため、輸血によって伝搬されたものと判断された。

更に、他の施設では輸血を受けた患者138例の輸血後早期（2～5週）とその数週間後のペア血清を測定した。その結果、IgM抗体は全例で陰性であった。IgG抗体は138例中19例（14%）が輸血後早期に陽性であった。しかし、その後陰性化したことから輸血に伴うHEV抗体の伝搬が考えられた。138例中16例（12%）は輸血後早期とその数週間後の両検体ともIgG-HEV抗体は陽性であった。これらのグループは輸血前におけるHEV感染の可能性が考えられた。また7例（5%）は輸血後2ヵ月以降にIgG抗体が陽転し、これらも輸血によるHEV感染の可能性が否定できない。これらの症例には輸血後肝炎の発症の報告はないが、今後輸血前血清を検査した上でHEVの感染経路を特定すべきであると考えている。

一方、HAV未感染者（輸血294症例中61例）、CMV未感染者（輸血294症例中9例）についてそれぞれ輸血前後の抗体を検査したところ輸血に伴う感染は無かった。

肝細胞癌患者（90症例）におけるE型肝炎ウイルスの感染状況も調査した。IgM-HEV抗体はすべて陰性であったがIgG-HEV抗体は5例で陽性であった。しかし、その意義の解明については今後の課題である。

（菊地、小西、稲葉、上司、鈴木、佐藤）

#### 4. 輸血後肝炎患者と輸血後ALT軽度異常者におけるTTVの検討

保存していた輸血後非A非B型肝炎11例のTTV DNAを調べたところ7例（63.6%）でTTV DNAが陽性化しTTVの関与が窺われた。しかし、これらの患者は何れも肝炎は軽度で一過性であった。

また非B非C型肝炎を疑われた5例についてHEV、TTV、HGVの関与を検討した。その結果TTV PCRは全遺伝子型を検出するユニバーサルプライマーでは全例で輸血前後とも陽性であった。輸血との関連が考えられる遺伝子グループ(genogroup)1のPCRでは、2例が輸血前後とも陽性であり、また1例は輸血後



約5ヵ月で陽転化したものの、ALT値の変動との相関は認められなかった。HEVマーカー、HGVマーカー（RNA）は何れも陰性であった。

次年度もHEVの輸血感染実態の調査を継続するとともに、非B非C型輸血後肝炎症例についてはTTV、HGVマーカーの解析も行っていく予定である。特にTTVについては輸血前後の継続的検体を用いて輸血によって伝播したTTVクローンの同定、肝機能マーカーとTTV遺伝子量の変動などを解析することにより急性肝炎における役割を明らかにしていきたい。

（小西、瀧本、鈴木）

#### 5. 輸血後急性C型肝炎の予後の検討

HCV発見以前に輸血後肝炎を発症し、以後慢性化して43症例（男24例、女29例）の長期にわたる組織学的推移を検討した結果、平均fibrosis stage（FS）は1年目で $0.9 \pm 0.6$ 、10年目では $1.3 \pm 1.1$ 、20年目では $2.1 \pm 1.2$ 、30年目は $3.5 \pm 0.7$ であった。1年毎のFS進展度は平均0.11であり肝硬変（F4）に至るには平均36.4年を要することが分かった。またFSの進行度には男女とも0.11unit/yearで男女差はなかったが、肝炎発症時の年齢でFSの推移を見ると40歳以上で発症した症例はFSが0.14unit/year、40歳未満では0.09unit/yearと高齢者ほど線維化の進行が速いことが分かった。

1989年以前の輸血後肝炎は非A非B型肝炎はC型肝炎であり、C型肝炎は慢性化することが改めて示された。

（清澤）

#### 6. 献血で見出されたHCV陽性通知対象者における肝細胞癌罹患リスクとその関連要因

献血により1991～1993年に見出された40歳以上のHCV感染者1927人（男987人、女940人）を平均99ヵ月観察したところ53人（男44人、女9人）の肝細胞癌罹患者を把握した。罹患率は10万人当り男543人、女115人であった。この罹患率は性・年齢によって大きく異なっていた。献血時の血清トランスアミラーゼが高値であることと、血清コレステロールが低値

であることは、独立した肝発癌のリスク要因であることが分かった。

また男女別の9年累積肝癌罹患率はHCV陽性通知献血者3.0%、HBV陽性通知献血者2.0%、HCV、HBV重複感染者は12.0%であった。HBVとHCVとの重複感染は2つのウイルスが単独に感染して各々生じる肝癌罹患のリスクの和を上回ると考えられた。

以上の知見をHCV陽性通知者に示すことにより、その後の受療行動（精査受診時等）の促進に役立てることが可能となれば、肝炎ウイルスキャリアのウインドウ期献血の抑制に繋がるものと考えられる。

（田中）

#### D. 結論

当研究班の調査の結果、輸血後肝炎の発生はHCV抗体が献血々液スクリーニングに適用されて以来少くなり、特に50プールNATが採用されてからは極めて稀となった。しかし、日赤の調査ではまだ年間10数例のB型肝炎ウイルスの感染が報告されている。原因となった輸血はウインドウ期採血のものが大部分であった。また、肝炎発症まで約1年経過したのもあったことから、今後これまでより長期にわたり肝機能をチェックする必要にせまられるのではないかと危惧される。

一方、50%プールNATから個別NATに変更したとしてもウインドウ期を零にすることは不可能なので、本研究で提示したような献血者の中からウインドウ期の感染者を排除する方策がこれまで以上に重要になる。

われわれの調査ではHEVが明らかに輸血により伝播された事例はなかったが、輸血によるHEV感染は今後も起こりうると考えられるので今後も調査が必要である。

また輸血後急性肝炎の予後の検討では、肝炎発症後平均36.4年で肝硬変に至ることが分かった。

TTVと肝炎との関係もまだ不明なところもあるので輸血後肝炎の追跡調査は今後もまだ必要であると考えられる。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

(上司 裕史)

- 1) Tokita H., Fukui H., Tanaka A., Kamitsukasa H., Yagura M., Harada H., Hebisawa A., Kurashima A., Okamoto H.: Circulating KL-6 level at baseline is a predictive indicator for the occurrence of interstitial pneumonia during interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 2003; 26: 91-97.

(清澤 研道)

- 2) Kasahara A., Tanaka H., Okanoue T., Imai Y., Tsubouchi H., Yoshioka K., Kawata S., Tanaka E., Hino K., Hayashi K., Tamura S., Itoh Y., Kiyosawa K., Kakumu S., Okita K., Hayashi N.: Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat.* 2004 ; 11(2):148-156.
- 3) Umemura T., Tanaka E., Ostapowicz G., Brown KE, Heringlake S., Tassopoulos NC, Wang RY, Yeo AE, Shih JW, Orii K., Young NS, Hatzakis A., Manns MP, Lee WM, Kiyosawa K., Alter HJ.: Investigation of SEN virus infection in patients with cryptogenic acute liver failure, hepatitis-associated aplastic anemia, or acute and chronic non-A-E hepatitis. *J Infect Dis.* 2003; 188 (10): 1545-52.
- 4) Rokuhara A., Tanaka E., Matsumoto A., Kimura T., Yamaura T., Orii K., Sun X., Yagi S., Maki N., Kiyosawa K.: Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment. *J Viral Hepat.* 2003; (4): 324-30.
- 5) Gad A., Tanaka E., Matsumoto A., el-Hamid Serwah A., Ali K., Makledy F., el-Gohary A., Orii K., Ijima A., Rokuhara A., Yoshizawa K., Nooman Z., Kiyosawa K.: Factors predisposing to the occurrence of cryoglobulinemia in two cohorts of Egyptian and Japanese patients with

chronic hepatitis C infection: ethnic and genotypic influence. *J Med Virol.* 2003; 70 (4): 594-9.

- 6) Yamaura T., Tanaka E., Matsumoto A., Rokuhara A., Orii K., Yoshizawa K., Miyakawa Y., Kiyosawa K.: A case-control study for early prediction of hepatitis B e antigen seroconversion by hepatitis B virus DNA levels and mutations in the precore region and core promoter. *J Med Virol.* 2003; 70 (4): 545-52.
- 7) Tanaka N., Kiyosawa K.: Development of hepatocellular carcinoma after longterm sustained complete response to interferon therapy: what is the mechanism? *J Gastroenterol.* 2003; 38 (4): 417-9.6.
- 8) Kobayashi N., Tanaka E., Umemura T., Matsumoto A., Iijima T., Higuchi M., Hora K., Kiyosawa K.: Clinical significance of SEN virus infection in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (2): 348-52.
- 9) Yoshizawa K., Ota M., Saito S., Maruyama A., Yamaura T., Rokuhara A., Orii K., Ichijo T., Matsumoto A., Tanaka E., Kiyosawa K.: Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. *Tissue Antigens.* 2003; 61 (2): 159-65.
- 10) Kimura T., Rokuhara A., Matsumoto A., Yagi S., Tanaka E., Kiyosawa K., Maki N. : New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. *J Clin Microbiol.* 2003; 41 (5): 1901-6.
- 11) 清澤研道: C型肝炎: ウイルス・病態・診断・治療. *Annual Review 消化器* 2003, 戸田剛太郎編、中外医学社、東京、pp254-257.
- 12) 清澤研道、田中栄司: ウイルス性肝炎術後再発—予防と治療— *移植* 2003 ; 16 : 473-477.
- 13) 清澤研道、田中栄司、松本晶博、熊田博光、小俣政男: Lamivudine 治療は B 型肝炎の自然経過を修飾するか. *犬山シンポジウム記録刊行会編 第 24 回犬山シンポジウム・B 型 C 型肝炎の病態と治療.* アークメディア、東京、pp3-9.
- 14) 沖山 洋、清澤研道: C 型急性肝炎の抗ウイルス

ス療法. 肝胆膵. 2003 ; 47 : 709-71.

(佐藤 裕二)

15) Sun B., Nishihira J., Suzuki M., Fukushima N., Ishibashi T., Kondo M., Sato Y., Todo S.: Induction of macrophage migration inhibitory factor by lysophosphatidic acid: Relevance to tumor growth and angiogenesis. *Int J of Molecular Medicine*. 2003; 12 (4): 633-41.

16) 孫白龍、小橋重親、近藤正男、佐藤裕二、藤堂省、鈴木正己、福嶋伸之、西平順、石橋輝雄：リゾフォスファチジン酸のシグナル伝達経路におけるマクロファージ遊走阻止因子の機能と役割、脂質生化学研究. 2003; 45 : 180-183.

(鈴木 哲朗)

17) Sacco R., Tsutsumi T., Suzuki R., Otsuka M., Aizaki H., Sakamoto S., Matsuda M., Seki N., Matsuura Y., Miyamura T., and Suzuki T.: Anti-apoptotic regulation by hepatitis C virus core protein through up-regulation of inhibitor of caspase-activated DNase. *Virology*. 2003; 317: 24-35.

18) Tsutsumi T., Suzuki T., Moriya K., Shintani Y., Fujie H., Miyoshi H., Matsuura Y., Koike K., and Miyamura T. Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice. *Hepatology*. 2003; 38: 820-828.

19) Moriishi K., Okabayashi T., Nakai K., Moriya K., Koike K., Murata S., Chiba T., Tanaka K., Suzuki R., Suzuki T., Miyamura T., and Matsuura Y.: Proteasome activator PA28  $\gamma$  - dependent nuclear retention and degradation of hepatitis C virus core protein. *J. Virol*. 2003; 77: 10237-10249.

20) Aizaki H., Nagamori S., Matsuda M., Kawakami H., Hashimoto O., Ishiko H., Kawada M., Matsuura T., Hasumura S., Matsuura Y., Suzuki T., and Miyamura T. Production and release of infectious hepatitis C virus from human liver cell cultures in the three-dimensional radial-

flow bioreactor. *Virology*. 2003; 314: 16-25.

21) Iwahori T., Matsuura T., Maehashi H., Sugo K., Saito M., Hosokawa M., Chiba K., Masaki T, Aizaki H, Ohkawa K, Suzuki T.: CYP3A4 inducible model for in vitro analysis of human drug metabolism using a bioartificial liver. *Hepatology*. 2003; 37: 665-673.

22) 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*. 2003; 300: 443-447.

23) Kasahara A., Tanaka H., Okanoue T., et al.: Interferon treatment reduces the risk of mortality by preventing liver-related deaths in chronic hepatitis C patients showing biochemical response as well as virological response. 2004 (in press); *J. Viral. Hepatitis*.

(田中 英夫)

24) 田中英夫、津熊秀明：肝臓がん。吉野純典、中地敬編。田島和雄監修。『がん予防の最前線（上）—基礎知識から新戦略へ—』。昭和堂、2004; pp99-103、京都。

25) 田中英夫；肝がん予防から見たウイルス性肝炎—日本の現状と対応—。成人病. 283. 2-8, 2003.

26) 田中英夫；C型肝炎の疫学。Medical Technology. 2003; 31. 132-137.

27) 田中英夫。消化器悪性腫瘍の ICD-10 分類の意義と活用。藤原研司，柳田邦男編。『新しい医療を拓く』。医学書院，pp85-9, 2003，東京。

28) 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*. 2003; 37. 481-482.

29) 田中英夫：C型肝炎に対する行政の取り組み—大阪府における現況。日本消化器集団検診学会雑誌. 2003; 41. 606.

## 2. 学会発表

(佐藤 裕二)

- 1) 小林寿美子、岩谷ユリ子、米岡麻紀、佐藤裕二、佐藤典宏、小池隆夫：より安全な自己血貯血の実施のための VVR 予防対策第二報。第 47 回日本輸血学会北海道支部会例会、2003; 10.18、札幌。

(鈴木 哲朗)

- 2) Ishikawa T., Fukushima Y., Shiobara Y., Shoji I., Suzuki T., Matsui T., Shimada Y., Ohyama T., Nagai R. Miyamura, T.: An outbreak of hepatitis C in an outpatient clinic in Japan. 2003; 11th International Symposium on Viral Hepatitis & Liver Disease. Sidney, Australia.
- 3) 森石恒司、岡本貴世子、中村理加、鈴木亮介、鈴木哲朗、森屋恭爾、小池和彦、宮村達男、松浦善治。C 型肝炎ウイルスコア蛋白質の成熟・分解の分子機構。2003; 第 51 回日本ウイルス学会。京都。
- 4) 坂本真一郎、根岸英雄、鈴木亮介、瀬戸裕之、鈴木哲朗、宮村達男：C 型肝炎ウイルス NS5A 蛋白のリン酸化が HCV 複製に及ぼす影響。2003; 第 51 回日本ウイルス学会。京都。
- 5) 町田早苗、石井孝司、鈴木亮介、赤塚俊隆、宮村達男、鈴木哲朗：C 型肝炎ウイルス Core 蛋白による B 細胞表面分子の発現変化。2003; 第 51 回日本ウイルス学会。京都。
- 6) 鈴木亮介、村上恭子、鈴木哲朗、宮村達男：C 型肝炎ウイルスの新たな翻訳抑制機構。2003; 第 51 回日本ウイルス学会。京都。
- 7) 石井孝司、町田早苗、鈴木亮介、吉崎佐矢香、鈴木哲朗、赤塚俊隆、宮村達男。高度弱毒化ワクチニアウイルス株 DI5 のウイルスベクターとしての応用。2003; 第 51 回日本ウイルス学会。京都。
- 8) 村上恭子、石井孝司、吉崎佐矢香、井上 寧、小俣和彦、Su Su Hmwe、相崎英樹、鈴木哲朗、宮村達男：三次元培養肝細胞を用いた感染 HCV クローンの経時的変化の解析。2003; 第 51 回日本ウイルス学会。京都。
- 9) 小俣和彦、佐藤田鶴子、鈴木哲朗、宮坂孝弘、松野智宣、北原和樹、宮井崇宏：歯科における

HCV 感染予防に関する研究—第 1 報 歯科用切削用器具および歯内療法器具の消毒—。2003; 第 48 回日本口腔外科学会総会。富山。

- 10) Suzuki R., Murakami K., Suzuki T., and Miyamura T.: Potential mechanism of cap-independent translation conferred by E1 region of the HCV genome. 2003; 10th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto.
- 11) Sakamoto S., Shiroki K., Suzuki R., Suzuki T., and Miyamura, T. In vitro particle assembly of HCV core protein. ibit.
- 12) Murakami K., Inoue Y., Ishii K., Yoshizaki S., Aizaki H., Suzuki T., and Miyamura T.: Dynamics of HCV replication in the three-dimensional radial flow bioreactor system. ibit.
- 13) Moriishi K., Moriya K., Koike K., Suzuki R., Suzuki T., Miyamura T., and Matsuura Y.: PA28g-dependent nuclear retention and degradation of HCV core protein. Ibit.
- 14) Machida S., Ishii K., Suzuki R., Suzuki T., Akatsuka T., and Miyamura T.: HCV core protein preferentially down-regulates CD48 expression on human B cells. ibit.
- 15) Tomobe K., Tsutsumi T., Mori K., Suzuki T., Mizumoto K., and Miyamura T.: Expression of HCV core protein activates an ER stress responder, ATF6. ibit.
- 16) 小俣和彦、佐藤田鶴子、鈴木哲朗、宮坂孝弘、松野智宣、北原和樹、宮井崇宏。歯科における HCV 感染予防に関する研究—第 2 報 歯科用器具に対する消毒薬の効果—。2004; 第 23 回日本歯科薬物療法学会。東京。

(中島 一格)

- 17) 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—2002 年—。第 51 回日本輸血学会総会。日本輸血学会雑誌。2003; 49 巻 2 号 p313.
- 18) 中島一格：供給の確保も含めた日赤輸血による安全性。第 10 回日本輸血学会秋期シンポジウム。

# 表1. 輸血後肝炎発生の推移

(輸血後肝炎に関する研究班)

年次	施設名	追跡症例数	肝炎の種類と発症数			輸血後肝炎発症数(発症率)
			B型	C型	非A非B型 非B非C型	
I 1963~1964	1	385		195 (50.6%)	195 (50.6%)	
II 1965~1967	1	386		120 (31.1%)	120 (31.1%)	
III 1968~1970	1	308		46 (14.9%)	46 (14.9%)	
IV 1971~1972	1, 2	649	23 (3.5%)	56 (8.6%)	79 (12.2%)	
V 1973~1989	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9*	7692	22 (0.3%)	1054 (14.8%)	1076 (14.0%)	
VI 1990~1991	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10*	1600	0	8 (0.5%)	34 (2.1%)*	42 (2.6%)
		8346	0	6 (0.07%)	65 (0.8%)	71 (0.9%)
VII 1992~1999						
VIII 2000~2003	1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11*	3710	0	0	16 (0.4%)	16 (0.4%)

\* 一部施設で期間不足あり \*\* 3施設にてC型不明を含む

- 施設名 1. 国立療養所東京病院外科, 消化器科 2. 国立仙台病院外科 3. 国立国際医療センター一外科  
 4. 兵庫県立総合リハビリテーションセンター附属中央病院整形外科 5. 九州大学医学部附属病院全科  
 6. 長崎大学医学部附属病院胸部外科 7. 国立長崎中央病院胸部外科 8. 国立金沢病院全科  
 9. 大阪府立成人病センター消化器外科 10. 東京女子医大循環器外科 11. 北海道大学医学部附属病院

- 備考1. 輸血後肝炎の診断基準(年代毎に下記の基準による) 備考2. 1972. 4 HBs-Ag 検査開始  
 1) 1965: 血清肝炎判定基準 1989.11 HCV-Ab, HBc-Ab 検査開始  
 (血清肝炎の診断並びに予防に関する研究班) 1992. 2 第2世代 HCV-Ab 検査開始  
 2) 1985: 輸血後非A非B型肝炎の診断基準 1999.10 NAT開始(500プール)  
 (厚生省肝炎連絡協議会) 2000. 2 50プールNAT開始  
 3) 1996: 輸血後肝炎の診断基準 備考3. 輸血後3ヵ月以上肝機能追跡し  
 (厚生省肝炎連絡協議会) 肝炎例はなるべく確診例を採用した

## Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究報告書

九州大学附属病院での輸血後肝炎発生状況

分担研究者： 稲葉 頌一 九州大学附属病院輸血部講師  
研究協力者： 鈴木 哲朗 国立感染症研究所ウイルス第二部長

研究要旨：

03年1月から12月までの受血者は1180名でHBs抗原陽性者は32名、HCV抗体陽性者は144名、両者ともに陽性は3名であった。したがって、追跡対象者は1007名であった。これらの患者の輸血後血清の確保はできていないが、輸血後肝炎の診断を受けたものは皆無であった。

HEVの追跡結果：輸血前後のペア血清を調査できたのは428名であった。このうち輸血前からHEV抗体陽性のものは14名で、追跡対象は414名であった。抗体が陽転していたものは17名（4.1%）であった。414名に4,103本が輸血されており、HEV陽性血の頻度は最低でも17/4,103（0.41%）と推定された。陽転した17名の肝機能は、肝硬変患者、劇症肝炎に対する生体肝臓移植患者、僧帽弁の再々置換術患者の3名を除いて、ALT値が肝炎診断基準を満たしたものはなかった。

九州大学医学部附属病院の肝炎追跡調査は、2000年および2001年はほぼ従来通りであったが、2002年以降は輸血部の組織替えが行われ従来通りの追跡が不可能であった。このため、2003年は輸血患者の把握と1999年の保存血清を用いたHEVの観察を行った。

研究対象

1. 輸血後肝炎追跡調査の対象

1) 第一次追跡対象者：2003年（平成15年）に九州大学病院において同種血輸血（全血・赤血球濃厚液・新鮮凍結血漿・濃厚血小板）を受けた11才以上の患者（受血者）で輸血前HBs抗原陽性者、抗HCV抗体陽性者を除外した患者群。

対象者には輸血前s-ALT（GPT）値が当院の正常上限値35IU/Lを超えるものも含まれたが除外しなかった。手術や化学療法の影響でs-ALTの上昇を認める患者が含まれたが除外しなかった。

2) 第二次追跡対象者：第一次追跡対象者のうち少なくとも月一回のs-ALTが測定されており、輸血前および輸血後60日以上経過した時点の2点で血清が入手できたもの。

2. HEV輸血感染実態の調査

1999年に輸血を受けた患者のうち、輸血前血清および輸血後40日以上経過した時点での血清が1回でも保存できていたペア血清を対象として抽出した。

研究方法

輸血後肝炎の追跡

1) 受血者の登録

九大病院の受血者について輸血部に交差適合試験の申し込みが出た時点で仮登録を行う。翌日使用された血液成分が確認された時点で正式患者登録を行い、年初からの通し番号を付与する。

2) 受血者輸血前血清の保存

交差試験の残り血清に、それぞれ通し番号を付与し、アジ化ナトリウム（0.2%）を防腐剤として添加した後、4℃で冷蔵保存する。

3) 受血者のs-ALT値の経時的追跡

九大病院の受血者は全員が医療情報部ホストコンピュータに登録され、生化学検査データとリンクされる。このシステムによってすべての患者のs-ALT値の追跡は端末で入手できる。

4) 受血者血清の経時的保存

受血者の血清は、生化学検査に提出された血清の残りを輸血60日後を目安に保存した。患者血清は0.2%アジ化ナトリウムを加えて4℃冷蔵保存した。2003年はほとんど保存できなかった。

5) 抗HEV抗体の測定

抗HEV抗体の測定は感染研で作成したELISAで、IgG抗体およびIgM抗体を測定した。

## 結果

追跡の現状：03年1月から12月までの受血者は1180名でHBs抗原陽性者は32名、HCV抗体陽性者は144名、両者ともに陽性は3名であった。したがって、追跡対象者は1007名であった。これらの患者の輸血後血清の確保はできていないが、輸血後肝炎の診断を受けたものは皆無であった。

HEVの追跡結果：輸血前後のペア血清を調査できたのは428名であった。このうち輸血前からHEV抗体陽性のものは14名であった。したがって、追跡対象は414名で抗体が陽転していたものは17名(4.1%)であった。414名に4103本が輸血されていたのでHEV陽性血の頻度は最低でも17/4,103(0.41%)と考えられた。陽転した17名の肝機能を追跡したが肝硬変患者、劇症肝炎に対する生体肝臓移植患者、僧帽弁の再々置換術患者の3名を除いて、ALT値が肝炎診断基準を満たしたも

のはなかった。血清が4℃で3年以上保存したものであったためと思われるが、すべてIgG抗体陽性のみでIgM抗体陽性検体はなかった。

## 今後の研究方針

国立大学病院の24時間輸血検査体制導入により、輸血部技官が検査部に統合され従来の通りに血清を確保するマンパワーが不足している。代わりに、コンピュータシステムの充実によって、端末から肝機能の追跡が可能になっている。現在の日赤血を使用する限り、年間1000名程度の追跡しかできない定点観測施設1施設で、陽転者が発見されることはほとんどないと考えられる。輸血後急性肝炎に関しては病棟からの報告体制を整備することで対応すべきであろう。むしろ、今回のHEVのように新しいウイルス感染症の調査用に血清保存が必要になると考えられる。HEVに関しては抗体陽転と肝炎症状に相関が見られなかった。



分担研究報告書

当科における輸血後肝炎に関する研究

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 15 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。15 年度外科入院患者中輸血を受けた症例は 95 例でそのうち輸血後経過を観察可能であった 56 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結腸癌手術 1 例、直腸癌手術 2 例の計 3 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。これら 3 例の約 1 ヶ月後の保存血清に関して肝炎ウイルスの関与を検討したが、陰性であった。輸血後肝機能異常症例は平成 15 年度は 3 例（5%）と、14 年度（10%）と比較して肝機能異常症例発生率の低下が認められた。すべての症例は、下部消化管症例であった。年間の受血者数に変化はないものの、昨年と比較して、受血後肝機能異常症例は低下した。今後これまでに保存された血清を用いた E 型肝炎の存在の有無を確認し、その臨床的意義を検討していく。

A. 研究目的

- I 平成 15 年度輸血後肝炎発生頻度
- II 輸血後肝炎の検索
- III 過去に収集した非 B 非 C 型肝炎血清を用いた E 型肝炎の検索

B. 研究方法

- ① 平成 15 年度（1 月より 12 月）の外科入院患者の受血者は 95 例（全体の約 7%）であり、そのうち輸血前肝障害のない、肝、胆、膵疾患を除いた症例は 56 例であった。ほとんどが手術後に輸血を受けた。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する。
- 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た。可能な限り三、六ヶ月後の血清も保存した。肝機能測定は、少なくとも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

I 平成 15 年度輸血後肝炎発生頻度

平成 15 年度に輸血後肝炎調査のため 2 ヶ月以上追跡した症例は 95 例であった。輸血数は総数 1336 単位、一個人平均 14 単位、MAP 総数 522 単位、平均 6.4 単位、FFP 総数 464 単位、平均 9.9 単位、PLT 総数 410 単位、平均 46 単位であった。このうち輸

血前肝障害のない、肝、胆、膵疾患を除いた症例では、食道疾患 6 例、胃疾患 16 例、大腸疾患 30 例、その他 4 例であり、総数 636 単位、一個人平均 11 単位、MAP 総数 292 単位、平均 6 単位、FFP 総数 184 単位、平均 8.3 単位、PLT 総数 200 単位、平均 67 単位であった。1996 年 3 月の輸血後肝炎診断基準をみたす症例は 3 例であった。（表 1）。この 3 例は結腸癌手術 1 例、直腸癌手術 2 例であった。（症例 1-3）

II 輸血後肝炎の検索

平成 15 年度に輸血後追跡可能であった 50 症例中輸血後 ALT の上昇を認めた 3 例について輸血前、後約 1 ヶ月の保存血清に関して肝炎ウイルスの関与を検討したが、陰性であった。

III 過去に収集した非 B 非 C 型肝炎血清を用いた E 型肝炎の検索（表 2）

これまで 1989 年より輸血後肝炎の追跡を行い報告した症例を表 2 に示す。今後輸血後肝炎診断基準は満たさないものの、一過性の肝機能障害をきたした症例を中心に輸血前後の HEV 抗体の検出を予定している。

D. 結論

輸血後肝機能異常症例は平成 15 年度は 3 例（5%）と、14 年度（10%）と比較して肝機能異常症例発生率の低下が認められた。しかしながらすべての症例は、下部消化管症例であった。年間の受血者数に変化はないものの、昨年と比較して、受血後肝機能異常症例は低下した。今後これまでに保存された血清を用いた E 型肝炎の存在の有無を確認し、その臨床的意義を検討していく。

E. 参考文献

1) Edamoto Y, et al. Alterations of RB1, p53 and Wnt pathways in Hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C, hepatitis B and

alcoholic liver cirrhosis Int. J. Cancer 106.334-341.2003

2) 枝元 良広、清水 利夫 感染症患者の手術外科治療. 88. 911-916.2003

表 1

平成15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-	合計
輸血症例数	36	31	16	12	95
追跡症例数	26	16	9	5	56
肝障害	0	1	2	0	3

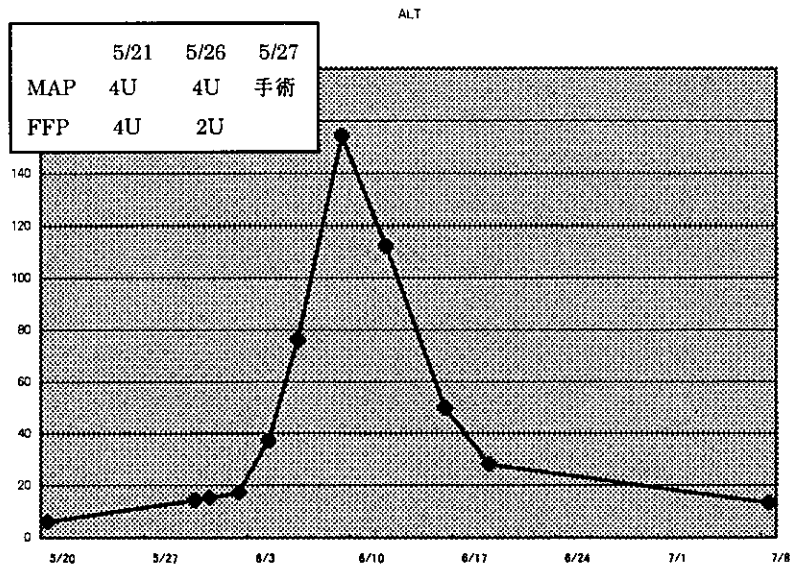
表 2

輸血後肝炎報告例の分類

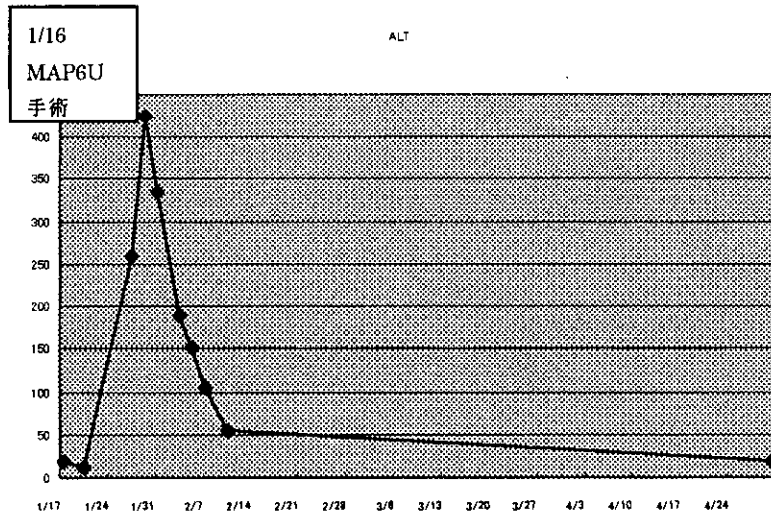
年 度	追跡数	旧基準肝炎		新基準	HCV Ab			症例番号
		確 実	疑 い		供血者	輸血前患者	輸血後	
2003	56	0	0	0				
2002	65	0	0	0				
2001	60	0	0	0				
1999	86	0	0	0				
1998	77	0	0	0				
1997	66	0	0	0				
1996	48	0	0	0				
1995	59	0	0	0				
1994	49	0	●	●	-	-	-	2315515
1993	56	●	●	●	-	-	+	2293194
			●	●	-	-	-	1680892
1992	51	0	0	0				
1991	70	0	●	●	-	-	-	1004410
			●	●	-	-	-	1986134
			●	不明	-	-	-	2038878
1990	71	●	●	●	+GOR	-	+	1858831
			●	0*			-	1014671
			●	●			-	1807282
			●	●			-	0724643
			●	●			-	1913079
1989	77	●	●	●	+	-	+	1774681
		●	●	●			+	1277917
		●	●	●	+	-	-	0620693
		●	●	●			-	0834445
		●	●	●			-	1749452
			●	●			-	1699669
			●	0**			-	1762176
			●	●			-	1722938

● : 診断確定 \* : S-ALT 100 未満の為 \*\*2 週間継続していない為

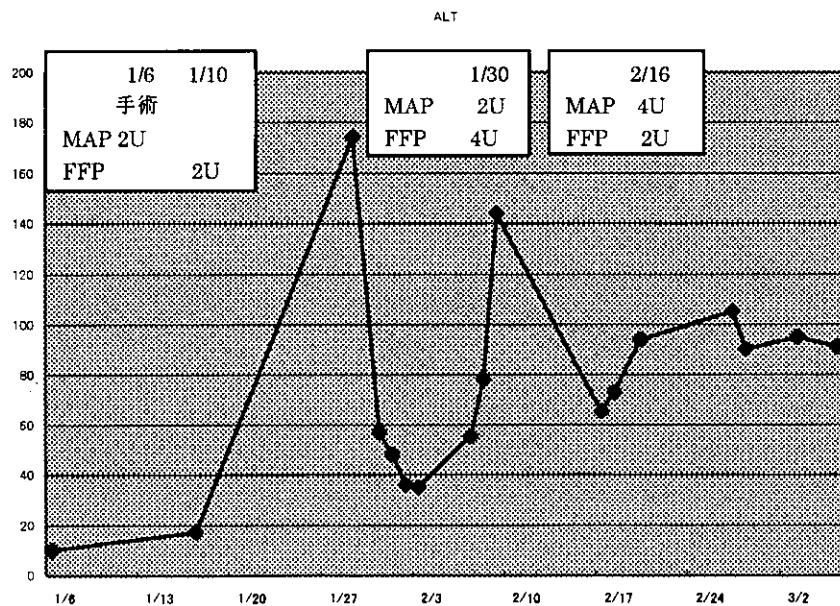
症例 1 低位前方切除術



症例 2 低位前方切除術



症例 3 骨盤内臓全摘術



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：

2003 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 43 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 2003 年 1 月から 2003 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 71 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 11 名と、経過観察中に脱落した 17 名を除いた 43 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 6 名が死亡のため、5 名が転院のため、6 名が通院はしていたが採血ができなかった者であった。性別は男性が 31 名、女性が 12 名で、年齢は  $68.2 \pm 10.7$  歳(mean  $\pm$  S.D.) (43-86 歳)、輸血量は  $6.8 \pm 6.2$  バッグ(1-27 バッグ)、 $11.9 \pm 10.8$  単位(2-50 単位)である。また手術に伴う輸血が 31 名(呼吸器外科:15 名、消化器外科:16 名)、それ以外の輸血が 12 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、43 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(28%)あったが、そのうち 9 名は 100 未満であった。

D. 考案

輸血後 B 型肝炎は、1984 年以降の 20 年間で、802 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 513 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%(1/513)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くても、輸血後 ALT の異常を呈する例が 28%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 43 名中 1 名もなかった。
- ②1984 年以降の 18 年間で、輸血後 B 型肝炎は 802 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 513 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 28%にみられ、こ