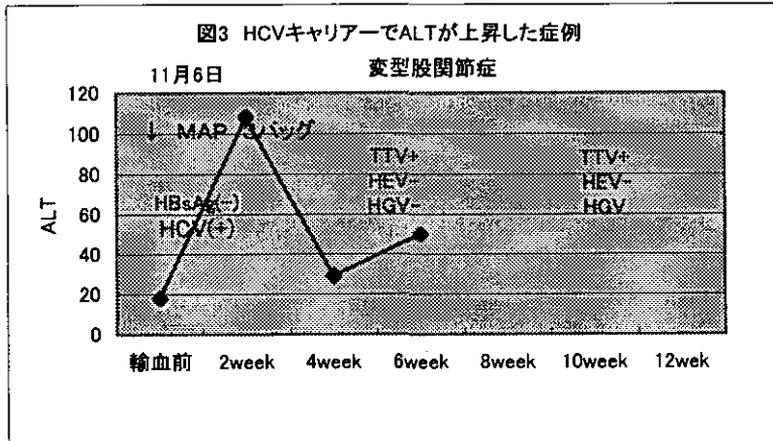
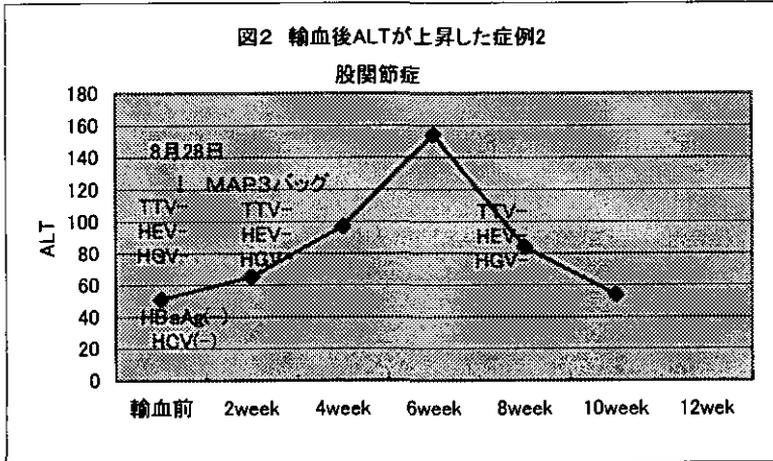
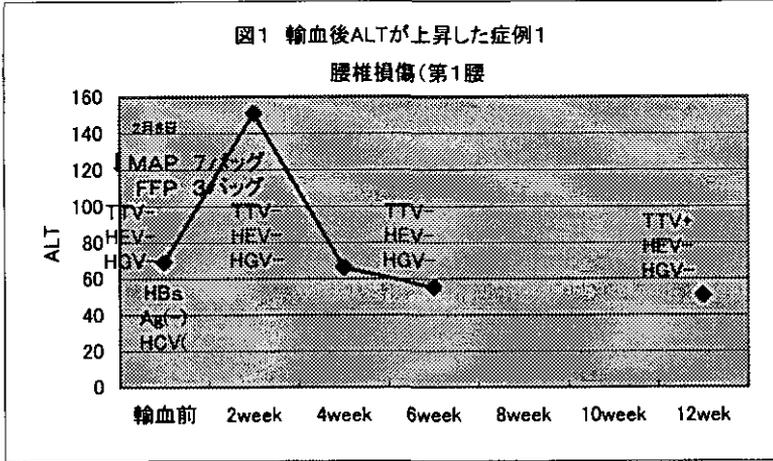


表2 輸血バッグ数の発生例数

輸血バッグ数	1-5	6-10	11-15	16-20	21以上
検索例数	78	8	1	4	0
疑診例	0	0	0	0	0



輸血した血液製剤

症例1

血液製剤の種類	献血日	HBV HCV		ALT
		関連検査	HEV	
MAP	H15.02.04	-	-	14
過去の献血	H14.02.06	-	-	10
MAP	H15.01.29	-	-	11
過去の献血	H14.01.29	-	-	9
MAP	H15.01.29	-	-	8
MAP	H15.01.29	-	-	17
過去の献血	H14.01.23	-	-	18
以降の献血	H15.07.30	-	-	29
MAP	H15.01.29	-	-	35
過去の献血	H14.07.31	-	-	23
MAP	H15.01.29	-	-	16
過去の献血	H11.12.09	-	-	20
MAP	H15.01.29	-	-	22
過去の献血	H11.11.01	-	-	12
FFP	H14.11.14	-	-	33
過去の献血	H13.11.08	-	-	37
以降の献血	H15.03.08	-	-	27
FFP	H15.01.09	-	-	33
過去の献血	H14.11.30	-	-	26
FFP	H15.01.09	-	-	44
過去の献血	H14.08.30	-	-	26

症例2

血液製剤の種類	献血日	HBV HCV		ALT
		関連検査	HEV	
MAP	H15.8.11	-	+	14
過去の献血	H15.5.2	-	-	12
MAP	H15.8.14	-	-	24
過去の献血	H15.1.29	-	-	25
MAP	H15.8.26	-	-	43
過去の献血	H13.9.3	-	-	48

HCVキャリアー

血液製剤の種類	献血日	HBV HCV		ALT
		関連検査	HEV	
MAP	H15.10.28	-	-	19
過去の献血	H15.9.30	-	-	17
MAP	H15.10.31	-	-	56
過去の献血	H15.8.28	-	-	57

表3 スクリーニングNAT検査結果 期間：1999年10月1日～2003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
2002年1月1日から 2003年12月31日まで	50本 プール (NAT)	228,616	6	1/3.8万人	0	0
2000年2月1日から 2003年12月31日まで	50本 プール (NAT)	856,652	19	1/4.5万人	1	1/86万人

表4 遡及調査における個別NAT結果
(平成11年4月1日～平成16年1月31日)

前回・前々回の 個別 NAT結果	HBV	HCV	HIV
陽性	6 (0.8%)	0	0
陰性	763	220	52
検査不能	0	1	0
	769	221	52

表5 遡及調査において陽転化した期間及び項目

事例No	整理No	今回採血日	前回採血日	陰性から陽性までの期間	今回の検査結果 HBsAg HBcAb	前回の検査結果 HBsAg HBcAb
1	01-3283	H12.5.26	H12.2.22	3m *	-	-
2	01-4261	H13.8.28	H11.5.4	2y3m	+	+
3	02-226	H14.11.7	H12.11.1	2y	判定不能	-
4	02-286	H14.12.14	H14.8.31	4m *	+	-
5	03-07	H15.6.21	H15.5.31	1m *	-	-
6	04-08	H16.1.15	H15.2.10	11m	-	-

* 6ヶ月以内

表6 陽転化した血液の使用状況

使用状況	輸血用血液製剤の本数
医療機関で使用された本数	1本
医療機関で廃棄された本数	7本
血液センターで廃棄処分	5本
HBc抗体陽性で廃棄した本数	2本

分担研究報告書

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

分担研究者： 田中 英夫¹
研究協力者： 津熊 秀明¹、山野 孟²、大島 明¹、柴田 弘俊²
¹ 大阪府立成人病センター調査部
² 大阪府赤十字血液センター

研究要旨：

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、その関連要因を調べるために、1991 年～93 年に大阪府赤十字血液センターで献血をした 667,461 人のスクリーニングデータから、40 歳以上の大阪府在住者を抽出し、この中から、①HCV 抗体が強陽性（以下、陽性通知献血者と言う。2nd PHA 法： $2^{12} \leq$ ）かつ HBs 抗原陰性の 1,927 人、②HBs 抗原陽性（以下、HBV 陽性通知献血者と言う。RPHA 法）かつ HCV 抗体陰性の 2,519 人、③HCV 抗体強陽性かつ HBs 抗原陽性の 25 人、④両マーカーともに陰性の 150,379 人を調査対象とし、大阪府がん登録と記録照合して 2000 年末日まで追跡した。

HCV 陽性通知献血者の肝細胞癌罹患率は 10 万人年当たり男 543、女 115 となった。男女とも罹患率は加齢とともに上昇したが、男では 60 歳代前半でほぼピークに達し、女では 70 歳代前半で特に高くなった。40 歳から 73 歳までの累積リスクは、男 21.5%、女 7.9%に上った。献血時の高い血清トランスアミナーゼ値および低血清コレステロール値は、肝細胞癌罹患リスクに強く影響した。非感染者 150,379 人を基準とした肝細胞癌罹患相対危険度は、HCV 感染単独 126、HBV 感染単独 102、重感染 572 となり、HBV と HCV との重感染者は各々の単独感染がもたらすリスクの相加効果を上回るリスクの増大をもたらした。

以上の知見を HCV 陽性通知者への保健指導に活用することにより、医療機関の受診勧奨や、二次感染行動の防止に役立たせ、副次的に high risk donor の減少につなげたい。

A. 研究目的

献血時スクリーニングのさらなる検査感度の向上により、ウインドウ期献血等による HCV 偽陰性判定例をさらに減少させることには、早晚限界に近づくとと思われる。そこで、さらに安全な血液を確保するためには、より low risk な donor を増やすか、より high risk な donor を減らす必要がある。

ところで、血液事業から見た献血者への HCV 陽性通知の目的は、①以後の献血お断りによる

安全性の向上（検出感度以下偽陰性の回避、検査過誤による偽陰性の防止）、および②本人の感染行動防止による一般住民（潜在献血者）への水平感染の予防、にあると考えられる。陽性通知を受けた HCV キャリアがその後確実に医療機関を受診し、指導を受けることにより、その後の献血行動やハイリスク行動は抑制されられると思われる。

陽性通知を受けた HCV キャリアが確実に受療行動を起こすには、まず、一見健康で自覚症

状のない本人の健康上の問題の大きさを明確に示す必要がある。そこで、これらの集団に対する肝細胞がん罹患リスクの大きさを定量し、合わせてその関連要因を調べる。

B. 研究方法

1991-93年に大阪府赤十字血液センターで延べ1,235,926件の献血が行われた。これを性、生年月日、氏名、ABO血液型を用いて1人1件にし、667,461人の実人数を得た。この中から、大阪府在住の40-64歳で、①HCV陽性通知献血者1,927人、②HBV陽性通知献血者2,519人、③HCVとHBVの重感染25人、および④HBV、HCVともに非感染かつ他のウイルスマーカー陰性の者150,379人を調査対象とした。

対象者の性、氏名、生年月日、住所地情報を用いて大阪府がん登録資料と記録照合し、献血をした日から2000年末日までの肝細胞癌罹患情報を把握した。人年法により解析した。

献血時の性、年齢、血清ALT値、血清コレステロール値およびABO血液型を用いて肝発癌リスクとの関連を調べた。さらに非感染者を基準として感染者の相対危険度を求め、HBVとの重感染による肝発癌リスクの修飾を調べた。

(倫理面の配慮)

本研究の実施に当たっては、大阪府立成人病センター倫理審査委員会および大阪府赤十字血液センター倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

表1にHCV陽性通知献血者の献血時属性を示す。男は女に比べてALT値が高値の者の割合が高く、低コレステロール値を示す者の割合が高かった。

1,927人(男987人、女940人)のHCV陽性通知献血者を平均99ヶ月追跡し、男44人、女9人のHCCを把握した。罹患率は10万人年あたり男543、女115であった。男女とも罹患率は加齢とともに上昇したが、男では60歳代

前半でほぼピークに達し、女では70歳代前半で特に高くなった。40歳から73歳までの累積リスクは、男21.5%、女7.9%に上った(表2)。

表1. HCV陽性通知献血者1927人の献血時の属性(大阪)

Characteristics at entry	Male n=987		Female n=940		Total n=1927	
Age at blood donation	(%)		(%)		(%)	
40-44 yrs	227	23.0	171	18.2	398	20.7
45-49	225	22.8	202	21.5	427	22.2
50-54	205	20.8	241	25.6	446	23.1
55-59	205	20.8	213	22.7	418	21.7
60-64	125	12.7	113	12.0	238	12.4
--- ALT(KU) ---						
29 or lower	597	60.5	721	76.7	1318	68.4
30-59	257	26.0	168	17.9	425	22.1
60 or higher	133	13.5	51	5.4	184	9.5
--- Cholesterol ---						
139 mg/dl or lower	192	19.5	58	6.2	250	13.0
140-169	363	36.8	237	25.2	600	31.1
170-199	282	28.6	320	34.0	602	31.2
200 or higher	150	15.2	325	34.6	475	24.6

表2. HCV陽性通知献血者1927人の年齢別肝細胞癌罹患率(10万人年あたり)

Age	Male (n=987)			Female (n=940)		
	Person-years	HCC	Annual incidence rate (10 ⁻⁵)	Person-years	HCC	Annual incidence rate (10 ⁻⁵)
40-44	583	0	0	348	0	0
45-49	1857	2	121	1274	0	0
50-54	1816	6	330	1801	1	56
55-59	1738	12	691	1985	3	151
60-64	1513	16	1057	1590	2	126
65-69	720	7	972	717	2	279
70-73	71	1	1418	83	1	1211
Total	8096	44	543	7795	9	115

肝細胞癌罹患率は肝炎の活動性の指標である献血時のトランスアミナーゼ値(ALT)に強く影響を受けていた。ALTが各々29KU以下、30-59KU、60KU以上の者での9年累積肝細胞癌罹患率は男では1.4%、8.2%、14.3%、女で

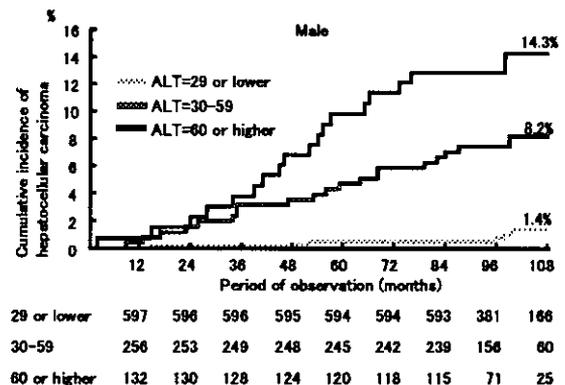


図1. HCV陽性通知献血者の肝細胞癌累積罹患率。献血時ALT値別、男、(大阪)

は0.6%、1.8%、4.0%となった(図1、図2)。

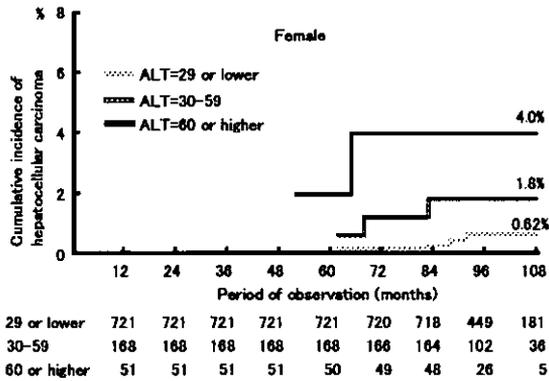


図2. HCV陽性通知献血者の肝細胞癌累積罹患率. 献血時ALT値別、女、(大阪)

多変量解析 (Cox proportional hazard model) では、HCV 陽性通知献血者の献血時年齢が高いこと、男性、献血時 ALT 値が高いこと、および血清コレステロール値が低いこと、が、有意に高い肝細胞癌累積リスクと関連した(表3)。

表3. HCV陽性通知献血者における献血時の要因と肝細胞癌罹患リスクとの関連 (Cox proportional hazard analysis)

Variables	n	HCC	Rate Ratio	95%CI
Age at blood donation				
40-49 yrs	825	7	1.00	
50-54	446	16	4.88	2.00-11.83
55-59	418	18	4.47	1.85-10.80
60-64	238	12	6.95	2.72-17.74
Sex				
Male	987	44	1.00	
Female	940	9	0.38	0.18-0.80
ALT level at blood donation				
29 KU or lower	1318	10	1.00	
30-59	425	23	6.23	2.86-13.53
60 KU or higher	184	20	9.54	4.23-21.49
Cholesterol level at blood donation				
200 mg/dl or higher	475	2	1.00	
170-199	602	7	1.97	0.41-9.56
140-169	600	22	3.75	0.86-16.31
139 or lower	250	22	6.16	1.39-27.35
ABO blood type				
AB	203	2	1.00	
A	753	15	2.29	0.52-10.06
B	403	11	2.78	0.62-12.59
O	567	24	3.54	0.84-15.04

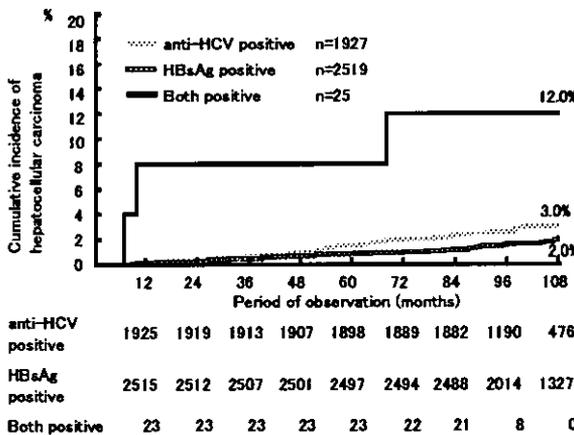


図3. HCV陽性通知献血者、HBV陽性通知献血者および重感染者における肝細胞癌累積罹患率. (大阪)

男女計の9年累積肝がん罹患率は、HCV 陽性通知献血者3.0%、HBV 陽性通知献血者2.0%、HCV、HBV 重感染者12.0%となった(図3)。非感染者150,379人を基準とした肝細胞癌罹患相対危険度は、HCV 感染単独126、HBV 感染単独102、重感染572となった(性、献血時年齢を調整、表4)。献血時ALT 値およびコレステロール値を説明変数に加えると、相対危険度は各々36、74、161となった。

表4. 非感染献血者を基準としたときの、肝細胞癌罹患リスク比. 重感染の影響 (Cox proportional hazard analysis)

Anti-HCV	HBsAg	No. of subjects	n	Annual incidence rate (10 ⁻⁶)	Independent variable	
					Sex, Age (95% CI)	Sex, Age, ALT level, Cholesterol level (95% CI)
+	-	1927	52	334	126.2 (78.9-201.9)	36 (20.8-62.4)
-	+	2519	45	203	102.3 (63.3-165.4)	73.8 (45.2-120.8)
+	+	25	3	1677	571.9 (173.3-1887.4)	160.9 (46.0-557.0)
-	-	150379	27	2.2	1.00 (-)	1.00 (-)

D. 考察と結論

献血により1991~93年に見出された40歳以上のHCV 感染者1927人を平均99ヶ月観察したところ、53人の肝細胞癌罹患者を把握した。罹患率は334/10万人年に上った。

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ナーゼが高値であること、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った。

B型肝炎ウイルスとの重感染(HBs 抗原も陽性)は、2つのウイルスが単独に感染して各々生じるリスクの和を上回ると考えられた。

以上の知見をHCV 陽性通知対象者のニーズに応じて示すことにより、その後の受療行動(精検受診等)の促進に役立てることができると思われる。

平成14年度から各地域で始まった「肝炎フォローアップ事業」と連携することにより、HCV 陽性通知対象者の医療機関受診の円滑化が図られると思われる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 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. *J. Viral Hepatitis*. 2004 (in press).
2. 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)ー基礎知識から新戦略へー』. 昭和堂, pp99-103, 2004, 京都.
3. 田中英夫. 肝がん予防から見たウイルス性
肝炎ー日本の現状と対応ー. 成人病. 283.
2-8, 2003.
4. 田中英夫. C型肝炎の疫学. *Medical Technology*. 31. 132-137, 2003.
5. 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.
6. 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.
7. 田中英夫. C型肝炎に対する行政の取り組みー大阪府における現況. 日本消化器集団検診学会雑誌. 41. 606, 2003.

平成 15 年度分担研究報告

輸血後肝炎 ー医療機関からの報告ー

分担研究者：中島一格 東京都西赤十字血液センター

共同研究者：松田利夫、村岡正人 日本赤十字社中央血液センター

研究要旨：

2003 年、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(自発報告)の中から、輸血後肝炎が疑われる症例について調査した。また、今年度は遡及調査も行った。すなわち、1999 年 4 月 1 日以後の複数回献血者でウイルスマーカーが陽転したものを対象に、前回、前々回の献血時の保管検体について個別核酸増幅検査によりウイルスの有無を検査するとともに、医療機関へ情報提供を行った。その結果、輸血により感染した可能性が高いと考えられる症例は、自発報告から HBV 3 症例、HCV 1 症例、遡及調査から HBV 6 症例であった。

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。

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

さらに、2003 年 6 月 16 日、厚生労働大臣命令をうけ、遡及調査も行うこととなった。

そこで、今回は医療機関から報告された副作用・感染症報告(自発報告)、および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

1. 医療機関からの副作用・感染症報告(自発報告)

全国の医療機関より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高いと考えられる症例とした。また、保管検体が陰性でも、献血者と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同じした場合にも、輸血により感染した可能性が高いと考えられる症例とした。

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。

2. 遡及調査

遡及調査は1999年4月1日以後の複数回献血者でウイルスマーカー(HBV, HCV, HIV)が陽転したものを対象に、前回、前々回の献血時の保管検体を個別 NAT によりウイルスの有無を検査した。遡及対象の輸血血液の供給先へは情報提供を行い、その血液の回収を行った。しかし、すでに輸血に使用されていた場合は、輸血された患者のウイルス関連マーカーを検査した。患者が陽転していた場合は厚生労働省へ感染症報告を行った。

1999年4月1日～2003年10月31日の遡及対象は、24,932本であった(表1)。

C. 研究結果と考察

1. 医療機関からの副作用・感染症報告(自発報告)

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、年々増加しているが、2002年まではその増加は非溶血性副作用で、感染症報告(細菌感染を含む)は毎年おおよそ140-150件であった。しかし、2003年、感染症報告数は256件と大きく増加した。その内、肝炎関連ウイルスの感染症報告はHBV 85件、HCV 85件、HEV 3件、HGV 1件、TTV 1件であった(表2)。

2003年に報告された症例のうち、保管検体等からウイルスが検出された症例は、HBV 4例と、HGV 1例であった(表3)。

このHBV陽性献血者4例のウイルス解析結果を表4のNo.1～4に示した。4例のうち、輸血血液の保管検体が個別 NAT 陽性であったものは2例(No.1, No.2)で、これらのDNA量はそれぞれ150 copies/mL、130 copies/mLとわずかであった。残りの2例(No.3, No.4)の保管検体は個別 NAT 陰性であったが、その後の献血で献血者のウイルス関連マーカーが陽転していた。

2. 保管検体等からウイルスが検出された症例の臨床経過

症例No.1は、73才男性、転移性肝癌患者。2002年10月8日に原因と考えられるMAP-2(保管検体の個別 NAT +、HBcAb 4管)が輸血された。6ヶ月後の2003年4月10日にALTが2690 IU/Lと上昇し、HBV DNA+、HBcAb+であった。保管検体と患者血清中のウイルスの塩基配列が一致し、輸血により感染した可能性が高いと考えられる。

症例No.2は、52才男性、胃潰瘍の出血に対し、2001年2月3日に原因と考えられるMAP-2(保管検体の個別 NAT+)が輸血された。約3ヵ月後の2001年5月14日、ALTが874 IU/Lと上昇、6月11日、ALT 498 IU/L、HBsAg+、HBeAg+、HBsAb-、HBeAb-であった。この症例も保管検体と患者血清中のウイルスの塩基配列が一致し、輸血により感染した可能性が高いと考えられる。

症例No.3は、69才女性、悪性黒色腫の患者。2002年4月3日に原因と考えられるFFP-5が輸血された。

この症例の輸血血液(2002年1月21日献血)の保管検体は個別 NAT-、HBcAb 4管であった。この献血者は、その後、2002年6月24日の献血では個別 NAT+、HBcAb 4管であった。さらに2003年5月26日の献血では個別 NAT+、HBcAb+であった。

患者は8ヶ月以上経過した2002年12月27日にALTが122 IU/Lと上昇し始め、2003年1月10日にALT 1285 IU/Lと最高値を示し、HBsAg+、HBcAb+となる。2003年2月1日にはALT 32 IU/Lと低下した。血液センターが入手できた患者検体はすでにHBsAb+でウイルスが検出できず、献血者のものと塩基配列が同一かどうか確認できなかった。

症例No.4は、63才男性、大動脈弁輪拡張症の患者。2002年4月12日に原因と考えられるPC-10が輸血された。

この症例の輸血血液(2002年4月10日献血)も保管検体は個別 NAT-であった。この献血者は、その後、2002年6月26日の献血ではHBsAg+であった。

患者は1年後の2003年4月21日にALTが91 IU/Lと上昇し始め、HBsAg+、HBsAb-、HBeAg+、HBeAb-HBcAb+となった。献血者のその後の血液(2002年6月26日採血)中のウイルスと患者血清中のウイルスの塩基配列が一致し、輸血により感染した可能性が高いと考えられる。

3. 遡及調査

2003年12月17日時点でのウイルス別の個別 NAT 実施検体数は、HBVは12,862本、HCVは2,864本である(表1)。

個別 NAT の結果は、HBVは12,862本中155本が陽性であった。内訳は、50検体プール NAT 陽転のもの13本、HBsAg陽転のもの19本、HBcAb陽転のもの123本であった。HCVは2,864本中2本が

陽性を示した。

なお、HBV 12,862 本の遡及理由の内訳は、2002 年 6 月 13 日～2003 年 7 月 21 日のデータを外挿し推定した。50 検体プール NAT で陽転を示し遡及対象となったものは 296 本、HBsAg 陽転によるものは 463 本、HBcAb 陽転によるものは 12,103 本となる。

これらの陽性を示した輸血血液を使用した患者を調査した結果、医療機関より 7 例の HBV 感染報告があった(表 3)。

これら 7 例に使用された輸血血液の献血者のウイルス解析結果は表 4 の No. 5～11 に示した。ただし、No. 5 は 2003 年 10 月 31 日以後の遡及対象であるが、結果が判明しているので報告症例に加えた。

7 例中 6 例が保管検体と患者のウイルスの塩基配列が一致し、輸血により感染した可能性が高いと考えられる。しかし、No. 9 の血液が輸血された患者はすでに HBsAb+ で、ウイルスの検出ができなかった。そのため、献血者のものと塩基配列が同一かどうか確認できなかった。

D. 結論

NAT 導入後、特に 50 検体プール NAT 導入により、輸血後肝炎が明らかに減少したことを昨年報告した。今年度は、今までの自発報告の収集のほかに、大規模な遡及調査も実施した。その結果、輸血により感染した可能性が高いと考えられる症例は、HBV は自発報告 3 症例、遡及調査 6 症例であった。HCV は輸血により感染した可能性がある症例は認められなかった。その他、HGV 1 例が輸血により

感染した可能性があった。

HBV 自発報告の症例のうち、個別 NAT でも保管検体にウイルスが確認できなかった 2 症例は、患者の ALT 値上昇の時期がそれぞれ輸血後 8 ヶ月、12 ヶ月と輸血後肝炎診断基準の追跡期間より長かった。

また、現在のところ、医療機関からの自発報告のうち保管検体のウイルスマーカーが陰性で、輸血による感染の可能性が低いと考えている多くの症例の中から、今回の遡及調査によって新たにウイルス感染が判明したものはない。

今後も引き続き、医療機関には輸血血液の適正使用をお願いするとともに、遡及調査と自発報告による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

学会発表

- 1) 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 49 巻 2 号 p 313、2003
- 2) 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

F. 知的財産権の出頭・登録状況

なし

表1 遡及調査概要

遡及対象(HBV,HCV,HIV)

1999/4/1～2002/6/12 ; 17,056本	}	計 24,932本
2002/6/13～2003/7/21 ; 6,419本		
2003/7/22～2003/10/31 ; 1,457本		

上記対象の内、前回献血の個別NAT実施検体数(2003/12/17時点)

HBV ; 12,862本
 HCV ; 2,864本
 HIV ; 1,125本



個別NAT陽性数

HBV ; 155本	← {	50 pool NAT陽転 13/296*
HCV ; 2本		HBsAg 陽転 19/463*
HIV ; 1本		HBcAb 陽転 123/12,103*

* 2002/6/13～2003/7/21のデータを外挿した推定値

表2

2003年感染症自発報告数

総報告数:175例(2002年は113例)			
ウイルス	報告数(A)	取り下げ数(B)	解析対象(A)-(B)
HBV	85例(HCVと重複:3例)	8例(重複1例)	77例(重複2例)
HCV	85例(HBVと重複:3例)	27例(重複1例)	58例(重複2例)
HIV	3例	2例	1例
HEV	3例	0	3例
HGV	1例	0	1例
TTV	1例	0	1例
計	175例(重複除く)	36例(重複除く)	139例(重複除く)

表 3

保管検体等からウイルスが検出された数 -2003-

ウイルス	陽性数
HBV	11; 自発報告から 4* 遡及調査から 7* (*内 各1例は患者がHBsAb+で ウイルスの検出ができずシーク エンスの確認が不能)
HIV	1 (遡及調査から)
HGV	1 (自発報告から)

表 4

HBV陽性献血者のウイルス解析

症例	年齢 性別	DNA解析				患者とのHBV- DNA
		DNA量 (copies/mL)	HBV-DNA タイプ*			
			Subtype	Genotype	pre-core	
1	61M	150	adr	C	mutant	一致
2	26F	130	adr	C	wild	一致
3	56F	個別NAT(-)	adw	B	mutant	不明*
4	27F	個別NAT(-)	adr	C	wild	一致
5	53M	<100	ayw	B	mutant	一致
6	27F	150	adr	C	mutant	一致
7	43M	<100	adw	C	wild	一致
8	30M	N.T.	adr	C	N.T.	一致
9		<100	N.T.			不明*
10	36M	N.T.	adr	C	N.T.	一致
11	35M	N.T.	adr	C	wild	一致

*患者検体がHBsAb+のためウイルスの検出できず。

分担研究報告書

循環器科手術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100IU/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と思われる症例の発生頻度を調べ、TTVirus (TTV) の感染経路と臨床的特徴を解明する。

A. 研究目的

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が、陽性頻度と臨床的特徴については明確にされていない。そこで、輸血後症例のALT値を追跡し、輸血後肝炎とTTV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後感染症に関する研究班の診断基準によった。

C. 研究結果

2003年における輸血後肝炎の発症率は1.7% (2/119例)、であった。

D. 考察

ALT値が上昇した2例のうち、1例 (Fig.1) は上昇が輸血直後から認められ、肝炎発症とみなすか否かについてはさらなる検討が必要であった。また、他の1例 (Fig.2) は輸血後5週目から上昇が持続しており、経過観察を続ける予定である。

近年、輸血後肝炎は輸血用血液のNAT検査導入により更に減少傾向にある。しかし、輸血後肝炎と思われる症例が1.7%ある事から、TTVが輸血後肝炎の感染因子になりうる事が予測される。次年度はALT値上昇が認められた症例において、輸血血液と輸血前後の患者検体を可能な限り採取し、追跡検査を行う予定である。

E. 結論

輸血後肝炎と思われる症例が1.7%存在した。今後、輸血後肝炎症例と輸血血液のTTV DNA追跡検査を行い、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。

Fig.1 N.W. (35y/o ,female): aortic aneurysm

pretransfusion: HBsAg (-), HCVAb (-)

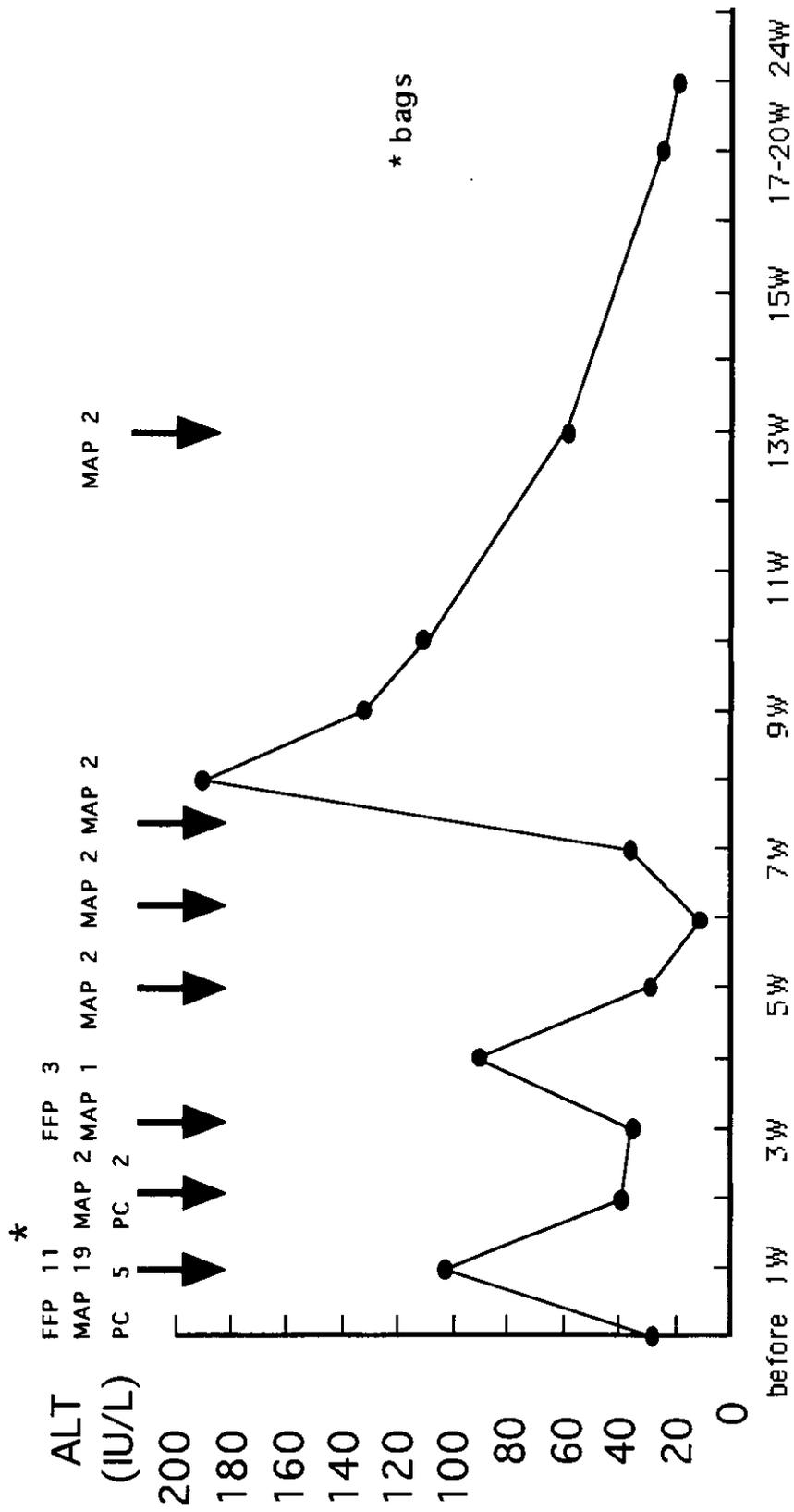
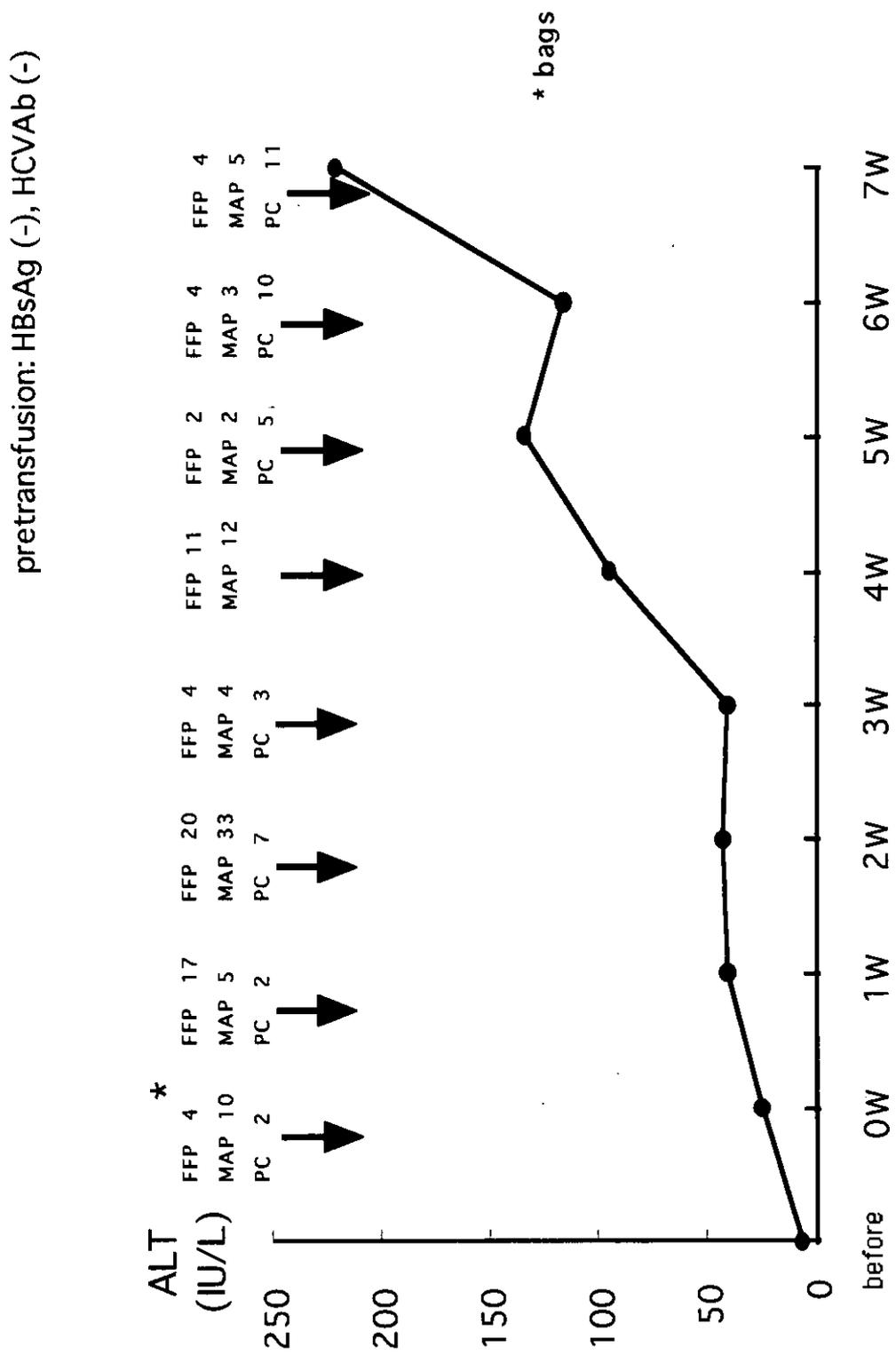


Fig.2 K.K. (67y/o,male):acute myocardial infarction



分担研究報告書

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

分担研究者： 菊地 秀 国立仙台病院副院長

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15年における輸血後肝炎の発生調査と、献血々液中のE型肝炎ウイルス（HEV）抗体の検出を行った。平成15年に国立仙台病院外科に入院し、輸血後3ヵ月以上肝機能を追跡し得た41症例から輸血後肝炎の発生は認められなかった。また、献血々液（216例）中のHEV抗体を検出したところIgM-HEV抗体は全例陰性であったが、IgG抗体は7例で陽性（陽性率3.2%）であった。

A. 研究目的

輸血後肝炎は現在では極めて稀となった。しかし、当研究班及び日赤の調査では今でも極くわずかではあるがウィンドウ期採血の献血々液による肝炎の発生例が報告されている。また、一昨年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た。輸血による肝炎が1例でも発生すれば輸血医療に対する国民の不安感は決して小さくはない。

輸血医療の安全性確保のためには、輸血を受けた患者の肝機能を追跡し1例でも肝炎の発生を認めたら、これを徹底的に解明する必要がある。

B. 対象および方法

研究の対象は平成15年中に国立仙台病院外科（一部呼吸器外科、心臓外科を含む）に入院し、輸血を受けた患者247例中、輸血前に各種の肝炎ウイルスマーカーが陰性で、輸血後3ヵ月以上肝機能を追跡し得た症例41例である。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）に従った。

一方、HEV抗体の検出に使用した献血検体216例は、平成15年に国立仙台病院で使用された献血々液の一部である。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 IgG-HEV抗体とIgM-HEV抗体を同時に測定した。

C. 結果と考察

1. 肝炎患者発生数

平成15年における輸血後肝炎の発生は昨年同様皆無であった。国立仙台病院外科における輸血による肝炎の発生は平成10年に非A非B非C型肝炎を認めたのが最後である。献血々液スクリーニングにHCV抗体、続いてNATが採用されてから輸血後肝炎の発生は極めて稀となったことから、特にNATが輸血後肝炎の減少に極めて有効であったことが分かる（表1、2）。

2. 献血々液におけるHEV抗体の検出

献血々液216例中のHEV抗体を検査したところ感染初期のマーカーであるIgM-HEV抗体は全例で陰性であった。感染の既往を示すIgG-HEV抗体は、7例で検出され陽性率3.2%であった。

昨年の同様の検討ではIgG-HEV抗体の陽性率は15.7%であったので、本年はかなり低率であった。しかし、健常日本人のIgG-HEV抗体の保有率は平均約4.5%と言われ、地域によって差があり北方地域では3.3%と報告（J. Med. Virol. 62: 327-333）されているのでわれわれの結果はこの北方地域の値に極めて近似していた。現在検査検体を増やして検討中である。

D. 結論

近年の相次ぐ献血々液スクリーニングの改良、特にNATの導入後はわが国の輸血後肝炎は極めて稀となった。

しかし、その一方で昨年、これまで経口感染のみと考えられたE型肝炎が、輸血によりHEVが伝播されて発症した事例が報告されたことは耳目に新しく、今後また発生しないとも限らない。

輸血後肝炎は1例でも発生すれば国民に与え

る不安は大きいので安全な輸血医療を目指すためにも、輸血を伴う肝炎の監視を怠るべきではないと考える。

E. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 輸血後肝炎患者発生数

(2003.1月~12月)

輸血バッグ数	検索症例 (平均輸血単位数)	肝炎例
- 5	19 (2.6)	0
6 - 10	7 (7.6)	0
11 - 20	8 (13.5)	0
21-	7 (41.3)	0
計	41 (12.2)	0

表2. 肝炎患者発生数

(1976年~2003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
'03	39	8.7	0	0 (0)		0	0
'04	41	12.2	0	0 (0)		0	0
計	2587	9.7	4	269 (10.4)	13.1	143	416