

200400685A

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16年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 菊地 秀

平成17(2005)年 3月

輸血後肝炎に関する研究

班員名簿

班長	菊地 秀	国立病院機構 仙台医療センター	副院長
班員	稲葉 頌一	神奈川県赤十字血液センター	所長
	枝元 良広	国立国際医療センター 外科	医師
	上司 裕史	国立病院機構 東京病院 消化器科	医長
	清澤 研道	信州大学医学部 第二内科	教授
	小西 奎子	国立病院機構 金沢医療センター 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 寿一	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	神奈川県献血者における輸血感染症	12
2. 枝元 良広	輸血後肝炎に関する研究	14
3. 上司 裕史	(1) 国立病院機構東京病院における輸血後肝炎の実態調査	19
	(2) HCV感染の長期予後についての検討 — 肺結核後遺症患者を対象として —	20
4. 清澤 研道	肝細胞癌における輸血の意義 — 過去22年間の変遷・HCV初感染から肝細胞癌への進展 —	26
5. 小西 奎子	17年間の輸血後肝炎発生状況と 各種ウイルスの輸血を介する感染の可能性について	29
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	37
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 原因不明輸血後肝炎の原因因子の探索	41
8. 瀧本 眞	2004年輸血後肝炎の発症状況及び1979年以降における肝機能異常時の ALT値とリンパ球数の検索結果について	46
9. 田中 英夫	献血で見出されたHBV陽性通知対象者における、 肝細胞癌罹患率 — コホート研究 —	52
10. 中島 一格	輸血後肝炎 — 医療機関からの報告 —	55
11. 藤井 壽一	輸血後肝炎に関する研究	61
12. 菊地 秀	仙台医療センター(旧 国立仙台病院)における輸血後肝炎の発生状況と 保存血液中のE型肝炎ウイルス抗体検出に関する研究	65

I. 総括研究報告書

輸血後肝炎に関する研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者：菊地 秀（国立病院機構 仙台医療センター 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又は撲滅させて輸血医療の安全性を高めることにある。そのための効果的な対策や予防法等を確立するためには輸血後肝炎発生数を調査し、その起因などを明らかにすることが必要である。本研究は過去 30 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 3 年目に当る本年度も、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（定点観測）と非 B 非 C 型肝炎の解析

平成 16 年において輸血後肝炎の追跡調査患者数は、昨年より少なく 517 例（6 班員施設）であるが、この調査を開始して以来、初めて輸血後肝炎の発生を見なかった（表 1、表 2）。

2. 献血々液における NAT（HBV、HCV）の輸血後肝炎の防止対策としての評価

平成 16 年に全国の医療機関から日赤に寄せられた感染症報告（自発報告）の中で、明らかに輸血に起因するものは、HBV8 例と HEV2 例であった。更に、献血々液の追跡調査から HBV 感染が 5 例、遡及調査から 7 例の HBV 感染が確認された。これらの HBV 感染例の中には輸血後 10 ヶ月を経てから肝炎を発症する例や肝炎未発症例もあった。また ID-NAT 陰性の HBV occult carrier の存在も明らかになった。

3. 献血々液及び輸血患者における HEV 抗体の検出および HEV の研究

1988 年から 2003 年の間に使用された献血々液 1279 検体中の受血者 HEV 抗体を ELISA 法で検出したところ、IgM-HEV 抗体は 1 例（PCR 法では陰性）、IgG-HEV 抗体は 91 例（7.1%）が陽性であった。輸血前に HEV 抗体陰性であった受血者（一部肝炎例、肝炎疑診例も含む）からは、輸血後にも IgM-HEV 抗体や IgG 抗体が陽性化した症例はなく、輸血による HEV 感染は認められなかった。この他に HEV については、ブタ等の生食で感染することから、ヒト血液の HEV と、ブタの肝臓や血液から取り出した HEV を検出して比較検討したり、迅速な HEV 検出法の開発に努めた。

4. 輸血症例における TTV 感染の解析

輸血症例 133 例について輸血前後の TTV DNA を測定したところ、輸血前に TTV に感染していた症例は 46 例（34.6%）であった。また、輸血前に TTV 非感染の 50 症例中輸血後 TTV DNA が陽性化したのは 34 例（68.0%）にのぼったが、この中から肝炎発生をみたのは 2 例（5.9%）であった。これらの結果は肝炎の病原性に関連があると言われる genotype 1 型に限った TTV DNA 検査の結果と有意差はなかった。また、TTV 関連の肝炎症例には高齢者や糖尿病合併者が多いことや、リンパ球数が他の肝炎に比べて低い事等から TTV 感染は host の免疫能の低下に関係しているものと推測された。

5. 輸血後急性 C 型肝炎患者の予後調査

HCV 初感染から肝細胞癌へ進展した患者の調査から輸血時年齢と HCC 診断時までの期間は $y=59.0-0.72x$ （ y ：期間年、 x ：輸血時年齢）で表現され、HCC 感染年齢は C 型肝炎の自然経過を考える上で重要な因子であることが分かった。

6. HBV キャリアにおける肝細胞癌罹患リスクとその関連要因の解析

HBs 抗原陽性者の献血者を追跡調査して肝細胞癌の罹患率等を調べて分かった事実等（年率の罹患率は HBe 抗原陽性かつ HBe 抗体陰性の者で 0.513% と最も高い）を HBV キャリアに知らせることによってその後の受療行動を促し、ひいては再献血行動の抑制につなげるのではないかと考えられた。

分担研究者

稲葉 頌一 神奈川県赤十字血液センター 所長
枝元 良広 国立国際医療センター 外科 医師
上司 裕史 国立病院機構 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 国立病院機構 金沢医療センター
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 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

宮田 義明 神奈川県赤十字血液センター
伊藤 明 ”
石井 博之 ”
橋本 充恵 国立病院機構 東京病院
原田 英治 ”
片山 透 ”
田中 栄司 信州大学医学部 内科 助教授
松本 晶博 ”
梅村 武司 ”
前越 大 国立病院機構 金沢医療センター
高岡 幸子 ”
野崎 慎司 ”
伊藤 節子 ”
西平 順 ジェネテックラボ
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 国立感染症研究所ウイルス第二部
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
山下 万利子 兵庫県赤十字血液センター
津熊 秀明 大阪府立成人病センター調査部
大島 明 ”
松倉 晴道 大阪府赤十字血液センター
百瀬 俊也 日本赤十字社血液事業本部
平 力造 ”
村岡 正人 ”
松田 利夫 ”
竹内 真弓 東京女子医科大学 輸血・細胞プロ
セッシング部
菅野 仁 ”
高橋 通規 国立病院機構 仙台医療センター

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又は撲滅させ、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を調査し、その原因を探り、安全性向上のために有効な手段を探り、かつそれを評価する必要がある。本研究は過去30数年にわたり活動して来た輸血後肝炎の発生調査に連なるものであり、本年は3年計画の最終年に当るが、昨年度とほぼ同様に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（定点観測）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)が採用されてから輸血後肝炎は激減したが

皆無に到っていない。最近では輸血によるE型肝炎の発生も報告されているが、他の感染性因子が関与している場合も想定される。しかし、臨床の現場では次第に輸血後肝炎の存在は忘れられつつある。1例と言えども輸血後肝炎の発生を見た場合にはその原因を解明することが輸血の安全性向上のため必要である。

2. 献血々液におけるNAT (HBV、HCV) の輸血後肝炎の防止対策としての評価

日本赤十字社(日赤)では1999年10月からHIV、HBV、HCVに対して、献血々液のNAT(100プールNAT)を開始した。これにより輸血後肝炎は激減した。その後もNAT検体のプールサイズの縮

小が企られ、100プールNATを経て2004年8月にはプールサイズを20検体に変更した。果たしてこれにより輸血後肝炎はどの位減少するものか、日赤に寄せられた輸血後の感染情報等を解析してNATの意義について検討する。

3. 献血々液及び輸血患者におけるHEV抗体の検出およびHEVの研究

輸血によるE型肝炎の発症例は、2002年にわが国で初めて報告され、輸血によるE型肝炎ウイルス(HEV)の伝播の可能性があることが示唆された。そこで献血々液や輸血患者のHEV抗体を検査して、献血者におけるHEV抗体検査の必要性の有無について検討する。

4. 輸血症例におけるTTV感染の解析

TTウイルス(TTV)はかつて当研究班の輸血後肝炎発生調査の過程で発見されたDNAウイルスであるが、その後の研究では真の肝炎ウイルスではないとされているが1型から6型までの遺伝子型があり、特に1型が肝障害と関係があるとされている。日常の診療では確かに肝機能異常を来す症例にTTVが見つかる場合がある。そこで輸血症例や非A～非E型輸血後肝炎症例について輸血前後のTTV遺伝子を検査し、輸血によりTTV陽性が認められた症例については、献血々液も検査し輸血後肝炎におけるTTV感染の実態や臨床におけるTTV感染の意義等を明らかにする。

5. 輸血後急性C型肝炎患者の予後調査

C型肝炎は、HCV感染が持続する限り一旦発症すると多くの肝炎は不可逆であり、その終末像はHCV起因細胞肝癌(C型HCC)である。しかし、最近までC型HCC患者の輸血の意義については詳細な検討がなされていなかった。そこでHCV感染肝癌における輸血の意義について検討した。

更に、輸血歴を持つ肺結核後遺症患者を対象としてHCV持続感染者の予後を調査した。

6. HBVキャリアにおける肝細胞癌罹患リスクとその関連要因の解析

現在も発生している輸血後肝炎の原因として、低濃度のウイルスキャリアの存在がクローズアップされている。検出感度以下のHBVキャリアの献血行動を抑制する方策として役立てるために上記について調査した。その調査結果をHBV陽性通知者に対して提供すれば、再献血行動の抑制、更に

は低濃度ウイルスキャリアの献血の抑止にもつながるのではないかと考える。

B. 研究方法

1. 輸血後肝炎の発生調査(定点観測)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(HBV、HCV)の輸血後肝炎の防止対策としての評価

全国の医療機関から日赤に寄せられた感染情報の内、輸血後HBV、HCV感染等の肝炎が疑われる症例(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、患者血清と保存献血々液中の肝炎ウイルスの遺伝子解析を行い輸血との因果関係を検討した。

3. 献血々液及び輸血患者におけるHEV抗体の検出およびHEVの研究

献血々液と輸血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。また必要時にはPCR法によるHEVの遺伝子解析も行った。

4. 輸血症例におけるTTV感染の解析

輸血患者におけるTTV DNAの検出はPCR法により行い、輸血前および全経過中のTTV DNAを検査した。

また輸血後肝炎患者におけるTTVの関与をみるために血清からDNAを抽出し、更にTTVの全遺伝子型と遺伝子グループを検出するためにそれぞれに適したプライマーを用いてPCRを行った。

5. 輸血後急性C型肝炎患者の予後調査

1) 肝細胞癌の輸血の意義

1982年(n=108)、1990年(n=83)、2003年(n=145)の肝細胞癌(HCC)患者を対象に性、年齢、肝疾患家族歴、輸血歴、輸血からHCC診断までの期間、飲酒歴をcross sectional study で比較した。

2) HCV感染の長期予後についての検討

—肺結核後遺症患者を対象として

肺結核後遺症患者のうち輸血歴がある302名を対象として、HCV感染の予後を研究した。HCV抗体陽性群(N=147)(このうちの81%がHCV RNA陽性)と、陰性群(N=155)に分け、登録から平均5.7年後の生命予後を検討した。

6. HBVキャリアにおける肝細胞癌罹患リスクとその関連要因の解析

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、大阪府在住の40-64歳で、HCV抗体とHTLV-1抗体が共に陰性で、かつ、HBs抗原が陽性の、HBV陽性通知該当者2,519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HCC罹患情報を把握した。これらの情報を人年法により解析した。

C. 研究結果と考察

1. 輸血後肝炎の発生調査（定点観測）と非B非C型肝炎の解析

平成16年に輸血後肝炎の発生調査に参加した班員施設は、班員の所属施設の移動に伴い昨年より1施設減って6施設となり、その検索症例数もこれまでで最も少ない517例であった。この中から輸血後肝炎の発生は認められなかった。輸血後肝炎の発生が認められなかったのは当研究班が活動して以来初めてである。輸血後非B非C肝炎が強く疑われた1症例の受血者及び献血々液におけるTTV-DNAの解析からはTTVの関与が強く疑われた。この他にも輸血後25週から28週にかけてALT値が高値を示し、同時にHBs抗体が一過性に陽性となり輸血後肝炎が強く疑われたが確診に到らなかった例もあった（表1、表2）。

（枝元、上司、小西、鈴木、瀧本、藤井、菊地）

2. 献血々液におけるNAT（HBV、HCV）の輸血後肝炎の防止対策としての評価

平成16年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（細菌感染等を含む）は293件で年々増加しており、そのうち、肝炎関連ウイルスの報告はHBV138件、HCV88件、HEV2件で、昨年に比しHBVが53件の増であった。これらの中で保管検体から肝炎ウイルスが検出さ

れ、患者とのDNAが一致したのはHBV8例とHEVの2例であった。

この他に献血々液の追跡調査からHBV感染が5例で確認され、遡及調査からは7症例のHBV感染が確認された。これらの中には輸血後10ヵ月近く経ってから肝炎を発症した症例も見られた。この事実から、肝機能は現行の3～6ヵ月の観察期間では不十分で、輸血後かなり長期に渡って輸血患者の監視を続ける必要があるのではないかと思われ、今後議論の対象となろう。また、献血者の中には78回の献血歴の中で、3回の感染症情報が報告されていたにもかかわらず個別NAT陰性であったために除外できなかった、いわゆるHBV occult carrierが存在することも明らかになった。このような献血者がある限り個別NATを採用しても輸血後肝炎は発生するものとする。HBVに比し輸血によるHCVの感染例は皆無で、現在のNATによるスクリーニングがHCVの排除にはその効力を十分に発揮していると考えられた。

輸血によるE型肝炎は2例報告され、いずれも個別NATでも輸血によるHEV感染が確認された。輸血によるHEV感染対策は輸血の安全確保の上で重要な課題になるとと思われる（稲葉、中島）。

3. 献血々液及び輸血患者におけるHEV抗体の検出およびHEVの研究

1) 献血々液および受血者、輸血後肝炎疑い、肝炎患者におけるHEV抗体の検出

採血年代の異なる3グループ（1988年、1993年、2003年）の献血々液計1279検体を用いてIgM-HEV抗体とIgG-HEV抗体をELISA法で検出したところ、陽性例はIgM-HEV抗体で1例（0.13%）、IgG-HEV抗体で91例（7.1%）であった。IgM-HEV抗体陽性例はPCR法では陰性であったが、保存期間が長いと詳細は不明である。

輸血を受けた2グループ（1988年～1991年、2001年～2003年）計675例の輸血前と、輸血後の血清についてIgM-HEV抗体とIgG-HEV抗体を測定した。輸血前IgG-HEV抗体陽性は39例（5.7%）で、これを除く輸血前HEV抗体陰性の636例では、輸血後にIgM-HEV抗体およびIgG-HEV抗体が陽性化した症例はなく、輸血を介するHEVの感染は見られなかった。

なお、IgG-HEV抗体陽性例に抗体が高力価のものが1例含まれていたが、IgM-HEV抗体が陰性であったことから感染既往によるものと考えられた（菊地、枝元、小西、鈴木）。

2) 迅速なHEV検出法の開発とこれを用いたヒト血液およびブタ肝臓と血液中のHEVの検出
まずヒト血液からHEV（Ⅲ型、Ⅳ型）をNested-PCR法により検出し、同様の方法でブタ肝臓（Ⅲ型14検体中1例）および血液からⅣ型（6例中1例）のHEVを検出した。これらのHEV遺伝子のORF2領域の解析から札幌近郊に土着するHEV株であることが強く疑われた。この他に、LAMP法、ダイレクトシーケンス法を用いた迅速なHEV検出法の開発に努めた。

更に肝細胞癌患者の組織像を調べたところHEV-IgG陽性、擬陽性例でリンパ球浸潤の多い傾向が見られたがその意義については今後の検討課題である（佐藤）。

4. 輸血症例におけるTTV感染の解析

輸血後3ヶ月以上、肝機能の観察が可能であった133症例について輸血前後のTTV DNAを測定した。輸血前にTTV DNAが陽性の感染例は46例（34.6%）であった。輸血前TTV DNA陰性であった87例の中で、輸血後24週までの全経過のTTV DNAが測定可能であった50例中、34例（68.0%）に輸血後TTV DNAの陽性化がみられた。しかし、このうちから肝炎発生をみたのは2例（5.9%）に過ぎなかった。肝炎の病因性と関連があるといわれるgenotype 1型に限ってみると、輸血後の陽性化は15例（30%）であり、そのうちの1例（6.7%）のみが肝炎を発症し、genotype 1型が病因性が特に高いとは言えなかった。

輸血後TTV DNAが陽性化した症例のうち、全てのdonor血の検索が可能であった14例について、donorと患者のTTV DNA genotypeを検査した結果、4例（28.6%）にはTTV DNA陽性血は投与されておらず、輸血以外の手術、その他の医療行為を介しての感染ルートが存在が推測された。TTV関連の肝炎発症例には高齢者や糖尿病合併者が多いことから、hostの免疫能の低下に関係しているものと推測された。TTVは一過性の軽微な肝機能異常や無輸血患者に見られる術後肝障害のかなり原因を占めているものと考えられる。

一方、TTV感染によると推定される輸血後肝炎例と輸血後C型肝炎例とにおいて、ALT値異常高値を時の両者のリンパ球数を比較すると、TTV感染例において有意に低値であることから、TTV感染は臨床的には日和見感染として捉え得ると考えられた。

TTVは肝炎ウイルスではないということは定説

となりつつあるが、TTVの実態についてはまだ不明な点が多く、TTVについては今後も研究の対象となり得ると考える（小西、瀧本）。

5. 輸血後急性C型肝炎患者の予後調査

1) 肝細胞癌における輸血の意義—過去22年間の変遷・HCV初感染から肝細胞癌への進展

1982年(n=108)、1990年(n=83)、2003年(n=145)の肝細胞癌(HCC)患者を対象に性、年齢、肝疾患家族歴、輸血歴、HCC診断までの期間、飲酒歴をcross sectional studyで比較した。C型肝炎起因HCCが50%から77%へ、女性の割合が20%から30%に増加していた。C型HCCの平均年齢は22年間で62歳から68歳に上昇していた。輸血歴は各年13%、42%、26%で1990年以後やや減少傾向にある。輸血からHCC診断までの期間は、各年で平均23.4年、29.0年、37年と長期化している。輸血時年齢とHCC診断時までの期間は $y=59.0-0.72x$ (y: 期間年, x: 輸血時年齢)で表現された。若年で感染を受けるとHCCまでには長期間要するが、高齢では短時間でHCCに進展する。HCV感染年齢はC型肝炎の自然経過を考えるに重要な因子である。この数式を用いて計算したHCV感染からHCC診断までの期間は、実際の臨床例ともよく一致していた（清澤）。

2) HCV感染の長期予後についての検討

輸血歴のある肺結核後遺症患者302名を対象としてHCV感染の予後を研究した。HCV抗体陽性群の143名、陰性群の145名で予後が明らかとなった。HCV抗体陽性群では143名中8名（6%）が肝疾患死し（肝細胞癌7名、食道静脈瘤破裂1名）、登録してから肝疾患による平均年率死亡率は9.8/1000人年であり、高齢なHCV感染者の肝疾患死は比較的高率と考えられた（上司）。

6. HBVキャリアにおける肝細胞癌罹患リスクとその関連要因の解析

大阪府赤十字血液センターで1991年～1993年に献血した方々の中で、40～64歳でHCV抗体とHTLV-1抗体が共に陰性で、かつHBs抗原陽性のHBV陽性通知者2519人（男1532人、女987人）を献血した日から2000年末日まで（平均105ヶ月）追跡し、45人（男38人、女7人）の肝細胞癌（HCC）罹患者を把握した。年率の罹患率は全体で0.204%であった。この中でHBe抗原陽性かつHBe抗体陰性の者で0.513%と最も高く、次いで

HBe抗原、抗体共に陰性が0.382%で、HBe抗原陰性かつHBe抗体陽性の0.166%に比して年率罹患率が高かった。HBe抗体陽性の者でも献血時ALT値が30KU以上の者では、肝癌累積罹患率が5.2%と、HBe抗原陽性HBVキャリアの5.8%に近い値を示した。また、多変量解析の結果、年齢は明らかなリスク要因ではないこと、および高ALT値はリスク要因であるが、ALT値とリスクとの間に正の量反応関係を認められなかった等の特徴は、HCVキャリアでの肝癌発癌リスクの特徴と異なっていた。

これらの知見をHBV陽性通知対象者に示すことにより、その後の受療行動の促進行動に役立て、ひいては再献血行動の確実な防止や2次感染行動の防止に繋がるものとする（田中）。

D. 結論

輸血を起因とする肝炎の発生は献血者に対する度重なるスクリーニング法の改良やNAT等の新規採用により、最近では極めて稀となった。事実、平成16年度における当研究班の輸血後肝炎発生調査では肝炎発生は皆無であった。追跡者数が限られているとは言え、これは研究班始って以来のことである。しかしながら、班員施設の1つでもある日赤の調査では、今なお年間数十例の輸血後肝炎患者の発生が見られている。この報告書でも触れたように、HCV対策はNAT導入の効果が著しく、将来も輸血によるHCV感染は無いが、有ったとしても極めてわずかであろう。HBVについてはそのoccult carrierの存在も明らかになったことから、今後、輸血後に発生する肝炎はNATをすり抜けた数例から数十例のHBV感染によるものとなるであろう。この傾向はこれ以上プールサイズの縮小を企っても変わらないと推定される。これ以外にはTTVによる軽度の肝障害例が発生するものと思われる。E型肝炎については当研究班の調査からは幸い輸血によるE型肝炎の発生は認められなかった。しかし、他の研究班の報告では北海道地方ではALT異常献血々液でみるとHEVのNAT陽性率は4.6%と全国平均の1.1%に比し高いことから、取り敢えず、現行のように北海道地区で食肉の生食などの問診を強化し、経過を観察した上で今後のHEV対策を考えるべきであろう。

輸血後C型肝炎の予後調査の結果、輸血時年齢とHCC診断時までの期間は $y=59.0-0.72x$ （ y :期間、 x :輸血時年齢）で表現され、若年で感染を受けるとHCCまでには長期間要するが、高齢では短期間

でHCCに進展することが判明し、高齢なHCV感染者の肝疾患死は比較的高率と考えられた。

2004年9月に出された「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正では全医療機関における輸血後経過観察を具体的に指針で示しており、輸血後肝炎の早期発見を促している。各医療機関ではこの指針を励行し、今後も輸血患者に対する監視を風化させてはならない。更に、各種肝炎ウイルスのキャリアに対し、受療行動の継続の必要性を教育し再献血行動への参加を防止するような対策も必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

（稲葉 頌一）

- 1) S Inaba, A Ito, Y Miyata, et al.: Effectiveness of hepatitis B vaccination. Infection Control and Hospital Epidemiology. In press.

（上司 裕史）

- 2) H. Kamitsukasa, H. Harada, H. Tanaka, et al.: Late Liver-Related Mortality From Complication of Transfusion-Acquired Hepatitis C. Hepatology 2005; 41: 819-825.

（清澤 研道）

- 3) Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yosjizawa K, Gad A, Tanaka E: Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. Gastroenterology 2004; 127: S17-S26.
- 4) Muto H, Tanaka E, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kiyosawa K: Types of human leucocyte antigen and decrease in HCV core antigen in serum for predicting efficacy of interferon- α in patients with chronic hepatitis C. analysis by a predictive study. J Gastreterol 2004; 39: 674-680.
- 5) Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A, Imai Y, Kawata S, Yoshida K, Tsubouchi H, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N, Okanou T.: Characteristics of patients with chronic hepatitis C who developed hepatocellular carcinoma

- afeter a sustained response to interferon therapy. *Cancer* 2004; 101: 1616-1622.
- 6) Imai Y, Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Hiramatsu N, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi N, Tamura S, Itoh Y, Sakai Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N: Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. *J Gastroenterology* 2004; 39: 1069-1077.
- 7) Tanaka N, Kiyosawa K: Phlebotomy: a promising treatment for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2004; 39: 601-603.
- 8) Yoshizawa K, Gad A, Kiyosawa K: Fatal neonatal hepatitis C: uncommon but important. *Hepatology Res* 2004; 30: 189-191.
- 9) 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 Mar; 11(2): 148-156.
- 10) 清澤研道: C型肝炎のIFN反応性とその治療効果予測因子. *日本臨床*. 2004; 62(増刊7): 481-484.
- 11) 山浦高祐、六波羅明紀、松本晶博、吉澤 要、清澤研道: 急性C型肝炎に対しインターフェロン・リバビリン併用療法を行い完全著効に至った1症例. *肝臓* 2004; 45: 144-148.
- 12) 梅村武司、清澤研道: 肝癌発生の母地. *カレントセラピー* 2004; 22: 430-435.
- 13) 清澤研道: C型肝炎: ウイルス・病態・診断. 戸田剛太郎、税所宏光、寺野彰、幕内雅敏編 *Annual Review 消化器*. 2004, p271-275. 中外医学社、東京.
- 14) 梅村武司、清澤研道: C型慢性肝炎の新たな治療戦略—米国のコンセンサス・ステートメント. *肝胆膵* 2004; 49: 959-965
- (鈴木 哲朗)
- 15) Ishikawa T., Fukushima Y., Shiobara Y., Kishimoto T., Tanno S., Shoji I., Suzuki T., Matsui T., Shimada Y., Ohyama T., Nagai R., and Miyamura T.: An outbreak of hepatitis C virus infection in an outpatient clinic. 2005 (in press); *J. Gastroenterol. Hepatol.*
- 16) Suzuki, T., and Suzuki, R. Maturation and assembly of hepatitis C virus core protein. *In: FLAVIVIRIDAE: Pathogenesis, Molecular Biology and genetics*. 2005 (in press).
- 17) Suzuki R., Sakamoto S., Tsutsumi T., Rikimaru A., Shimoike T., Mizumoto K., Matsuura Y., Miyamura T., and Suzuki T.: Molecular determinants for subcellular localization of hepatitis C virus core protein. *J. Virol.* 2005; 79: 1271-1281.
- 18) Suzuki T., Suzuki R., Li J., Hijikata M., Matsuda M., Li T-C., Matsuura Y., Mishiro S., and Miyamura T.: Identification of basal promoter and enhancer elements in an untranslated region of the TT virus genome. *J. Virol.* 2004; 78: 10820-10824.
- 19) 鈴木哲朗: C型肝炎ウイルスと肝発癌. *臨床とウイルス*. 2004; 32: 156-162.
- 20) 村上恭子、鈴木哲朗: HCVの新たな感染系及びHCV-RNA複製系の開発動向. *ウイルス性肝炎(上)日本臨床 増刊号*. 2004; 62: 111-115.
- 21) 相崎英樹、鈴木哲朗: HCV-RNA複製およびHCV増殖の分子メカニズム. *ウイルス性肝炎(上)日本臨床 増刊号*. 2004; 62: 81-84.
- 22) 鈴木哲朗、松浦善治. HCV感染レセプター. *肝疾患 Review* 2004. 2004; 117-120.
- (田中 英夫)
- 23) Kasahara A, Tanaka H, et al.: Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepatitis*. 2004; 11: 148-156.
- 24) 今井康陽, 田中英夫, 他: 地域医療におけ

る C 型肝炎ウイルス検診の現況と課題—大阪北部地域での平成 14 年度の取り組み—。肝臓。2004; 45: 232-238.

- 25) Tanaka H, et al. Liver cancer risk in Japanese male dentists: a long-term retrospective cohort study. J. Occup. Health. 2004; 46: 398-402.
- 26) 津熊秀明, 田中英夫: 我が国におけるウイルス性肝炎の疫学—特に B 型・C 型慢性肝疾患の現状—。最新医学。2004; 59: 17-24.
- 27) Tanaka H, et al. Prospective study on the risk of hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-positive blood donors focusing on demographic factors, alanine aminotransferase level at donation and interaction with hepatitis B virus. Int. J. Cancer. 2004; 112: 1075-80.
- 28) 今井康陽, 笠原彰紀, 田中英夫, 他. 高齢 C 型肝炎患者におけるインターフェロン治療の生命予後改善効果。治療学。2004; 38: 983-986.
- 29) Imai Y, Kasahara A, Tanaka H, et al.: Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. J Gastroenterol. 2004; 39: 1069-77.

2. 学会発表

(鈴木 哲朗)

- 1) Suzuki, T. Assembly of HCV-like particles in the three-dimensional cultures. 40th Anniversary United States-Japan Cooperative Medical Science Program, 2004年12月.
- 2) 勝二郁夫, 白倉雅之, 市村 徹, 鈴木亮介, 鈴木哲朗, 梶山裕一, 下地 徹, 村上恭子, 佐藤慈子, 深澤征義, 山河芳夫, 西島正弘, 宮村達男. MEFタグ精製-プロテオーム解析によるC型肝炎ウイルスCore蛋白新規結合因子の同定. 第27回日本分子生物学会年会, 2004年12月.
- 3) 鈴木亮介, 坂本真一郎, 堤 武也, 松田麻未, 森石恆司, 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. 第27回日本分子生物学会年会, 2004年12月.
- 4) 亀岡洋祐, 伊東玲子, 笠間 毅, 鈴木哲朗, 猪原登志子, 武曾恵理, 橋本雄之, 鈴木和男, ミエロペルオキシダーゼのリーダーペプチド内の多型と炎症性疾患との関連. 第27回日本分子生物学会年会, 2004年12月.
- 5) 飯島沙幸, 石井孝司, 李 永仲, 岩田奈織子, 八木慎太郎, 山口健次郎, 榎 昇, 吉崎佐矢香, 町田早苗, 木村展之, 鈴木哲朗, 佐多徹太郎, 宮村達男, 明里宏文. C型肝炎ウイルスのサル病態モデル開発. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 6) 白倉雅之, 勝二郁夫, 市村 徹, 鈴木亮介, 鈴木哲朗, 梶山裕一, 下地 徹, 村上恭子, 佐藤慈子, 深澤征義, 山河芳夫, 西島正弘, 宮村達男. MEF tag精製-プロテオーム解析によるC型肝炎ウイルスCore蛋白新規結合因子の同定. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 7) 森石恆司, 中村理加, 宮本大伸, 鈴木哲朗, 森屋恭爾, 小池和彦, 宮村達男, 松浦善治. HCVコア蛋白質の局在および病原性発現におけるPA28 γ の役割. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 8) 鈴木亮介, 坂本真一郎, 下池貴志, 森石恆司, 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小胞体, ミトコンドリア, 核への局在を規定するシグナルの解析. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 9) 村上恭子, 石井孝司, 吉崎佐矢香, 相崎英樹, 田中恵子, 勝二郁夫, 佐多徹太郎, 鈴木哲朗, 宮村達男. 三次元肝細胞培養システムによるC型肝炎ウイルス (HCV) 粒子形成. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 10) 町田早苗, 松井政則, 石井孝司, 鈴木亮介, 鈴木哲朗, 宮村達男, 赤塚俊隆. HCV envelope E1 (signal peptide)-E2をコードするDNAを用いたHCV E2特異的CTLの誘導. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 11) 石井孝司, 横田恭子, 竹森利忠, 長谷川秀樹, 水谷哲也, 森川 茂, 田口文広, 田代真人, 吉崎佐矢香, 鈴木哲朗, 宮村達男. 高度弱毒化ワクチニアウイルスDIsのSARS生ワクチンとしての応用. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 12) Shirakura, M., Shoji, I., Ichimura, T., Suzuki, R., Suzuki, T., Sugiyama, Y.,

- Shimoji, T., Murakami, K., Sato, S., Fukasawa, M., Yamakawa, Y., Nishijima, M., and Miyamura, T. Proteomic analysis of hepatitis C virus core-interacting proteins using a novel tandem affinity purification tag and mass spectrometry. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004年10月.
- 13) Okamoto, T., Kimura-Someya, T., Moriishi, K., Watanabe, R., Ishii, K., Numberg, J.H., Suzuki, T., Miyamura, T., and Matsuura, Y. Polytopic topology of HCV E1 glycoprotein on the endoplasmic reticulum. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004年10月.
- 14) Fukasawa, M., Sato, S., Yamakawa, Y., Natsume, T., Suzuki, T., Shoji, I., Aizaki, H., Miyamura, T., and Nishijima, M. Proteomic profiling of lipid droplet proteins in HCV core-expressing hepatoma cell lines. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004年10月.
- 15) Sakamoto, S., Shiroki, K., Suzuki, R., Matsuura, Y., Suzuki, T., and Miyamura, T. HCV capsid assembly: role of basic residue clusters in the core protein. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004年10月.
- 16) Moriishi, K., Mochizuki, R., Abe, T., Mori, Y., Moriya, K., Koike, K., Suzuki, T., Miyamura, T., and Matsuura, Y. PA28gamma-dependent degradation of HCV core protein in the nucleus in vivo. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004年10月.
- 17) Murakami, K., Ishii, K., Yoshizaki, S., Aizaki, H., Tanaka, K., Shoji, I., Sata, T., Suzuki, T., Bartenschlager, R., and Miyamura, T. Assembly of HCV-like particles in three-dimensional cultures. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004年10月.
- 18) 松浦善治、森屋恭爾、小池和彦、田中啓二、鈴木哲朗、宮村達男、森石恆司. HCVコア蛋白質の成熟および分解の分子機構. 第63回日本癌学会学術総会, 2004年9月.
- 19) Suzuki, T. Assembly of HCV-like particles in the three-dimensional cultures of human hepatoma cells. Fuji Forum 2004. 2004年8月.
- 20) 森屋恭爾、田島 藍、堤 武也、伊藤晃成、三好秀征、藤江 肇、新谷良澄、下池貴志、鈴木哲朗、宮村達男、堀江利治、小池和彦. HCV core蛋白質はミトコンドリア電子伝達系complex I機能を障害する. 第40回日本肝臓学会総会, 2004年6月.

F. 知的財産権の出願・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

表 1. 検索症例と輸血後肝炎の発生数

() 肝炎発生例

施設名	平成14年 (2002)	平成15年 (2003)	平成16年 (2004)
国立病院機構 仙台医療センター (前国立仙台病院) (外科 心臓血管外科 呼吸器外科)	62	39	34
国立国際医療センター (消化器外科)	65	81(1)	67
国立病院機構 東京病院 (前国立療養所東京病院) (消化器科 呼吸器外科)	48	43	50
東京女子医科大学付属病院 (循環器外科)	143(3)	119(2)	175
国立病院機構 金沢医療センター (前国立金沢病院) (全 科)	135(1)	177	128
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 (整形外科)	79	83	63(1)
九州大学付属病院 (全 科)	-	1007	-
計	532(4)	1549(3)	517(1)
肝炎発生率 (%)	0.75	0.19	0.19

表2. 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	肝炎の種類と発生数			輸血後肝炎発生数(発生率)
			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%)**	
		8346	0	6 (0.07%)	65 (0.8%)	
VII 1992~1999		4292	0	0	16 (0.4%)	
VIII 2000~2004	1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11*		0	0	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 (現国立病院機構東京病院) 外科, 消化器科 2. 国立仙台台病院 (現国立病院機構仙台医療センター) 外科
3. 国立国際医療センター 外科 4. 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 (現国立病院機構金沢医療センター) 全科
9. 大阪府立成人病センター 消化器外科 10. 東京女子医科大学 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)

1) 1965: 血清肝炎判定基準

(血清肝炎の診断並びに予防に関する研究班)

2) 1985: 輸血後非A非B型肝炎の診断基準

(厚生省肝炎連絡協議会)

3) 1996: 輸血後肝炎の診断基準

(厚生省肝炎連絡協議会)

備考2. 1972. 4 HBS-Ag 検査開始

1989.11 HCV-Ab, HBe-Ab 検査開始

1992. 2 第2世代 HCV-Ab 検査開始

1999.10 NAT開始 (500プール)

2000. 2 50プール NAT開始

2004. 8 20プール NAT開始

備考3. 輸血後3ヵ月以上肝機能追跡し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

神奈川県献血者における輸血感染症

分担研究者：稲葉 頌一 神奈川県赤十字血液センター 所長
研究協力者：宮田 義明 神奈川県赤十字血液センター 検査部長
伊藤 明 神奈川県赤十字血液センター 検査二課長
石井 博之 神奈川県赤十字血液センター 医薬情報課長

研究要旨：

平成 16 年度の神奈川県における献血者の感染症マーカー陽性者について調査した。調査期間は平成 16 年 4 月 1 日から、平成 16 年 12 月 31 日までの 9 ヶ月間で調査対象となった献血者は 212,407 名であった。HBs-Ag 陽性者は 113 名で (0.05%)、HBe 抗体陽性者は 764 名 (0.36%) であった。このうち、前回献血時陰性のものは HBs-Ag 3 名、HBe-Ab 26 名で遡り調査対象となった。ミニプール NAT で検出された HBs-Ag 陰性、HBV-DNA 陽性は 7 名であった。このうち、1 例は肝炎発症、2 例目は 20 年前にワクチン歴があり寛解、もう 1 例は経過観察中に、自然治癒した。本年は HBV occult carrier が検出された。78 回の献血歴があり、3 回の感染症情報が報告されていたにもかかわらず、ID-NAT 陰性であったために排除できなかったものであった。最近になって、ミニプール NAT で検出される程度のウイルス量増加を認めたために、明らかにすることが出来た。肝炎発症は 2 例に見られたが、いずれも血液疾患の治療中で、患者側の免疫力低下が原因と考えられた。

HCV-Ab 陽性者は 161 名 (0.076%) であった。2¹¹ 以下の抗体価を示したものは 61 名でこのうち、HCV-RNA 陽性者は 9 名 (14.8%) であった。前回陰性の献血者は 2 名であった。

HIV-Ab 陽性者は 3 名ですべて 20 台男性の homosexual であった。HTLV-1 陽性者は 173 名 (0.08%) で、PA、IF、EIA の 3 法が陽性のものは 145 名であった。HEV については ALT 値 201 以上の 60 検体を北海道センターに送付し、測定を依頼した。また ALT 値 61 以上の献血者は 3,448 名 (1.62%) であった。これらを合わせると 4,662 名 (2.19%) であった。これらに加えて TPPA 陽性者が排除されるので、献血者の 4.5% 程度が排除されている。

A. 研究目的

神奈川県における輸血後肝炎の実態調査

者：212,407 名

結果：HBs-Ag 陽性者 113 名

(0.05%)、HBe-Ab 陽性者 764 名 (0.36%) うち、
HBV-DNA 陽性者 17 名 HBe-Ab 陽性者のうち 2.2%

B. 研究方法

対象：50pool-NAT 陽性者

調査期間：平成 16 年 4 月 1 日

から平成 17 年 1 月 28 日まで

(10 ヶ月間)

調査検体数：286,354 本

特異な症例

RPHA 陰性、50-pool 陽性、個別 (ID) NAT 陽性献血者 7 名 (2 名のみ追跡可)

No.1:27 歳、男性

Window 期感染：自然治癒

No.2:43 歳、男性

Window 期感染：自然治癒、20 年前のワクチン歴あり (図 1)

C. 研究結果

1) HBV について

調査期間：平成 16 年 4 月 1 日

～平成 16 年 12 月 31 日

調査対象：神奈川県赤十字血液センター総献血

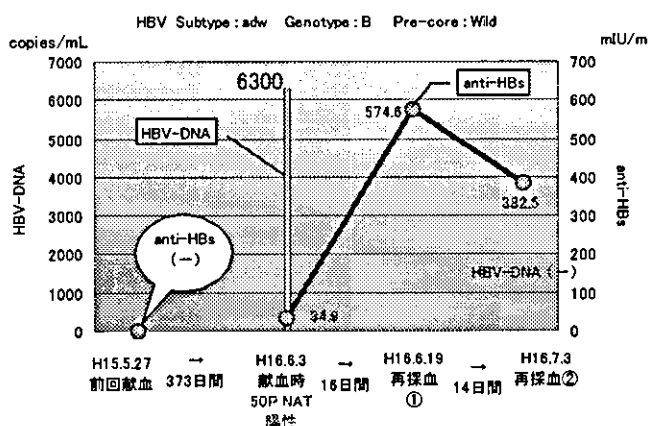
(J Infection Control & Hospital Epidemiology: accepted)

2) HCV について

HCV-Ab 陽性者は 161 名 (0.076%) であった。2¹¹以下の抗体価を示したものは 61 名でこのうち、HCV-RNA 陽性者は 9 名 (14.8%) であった。前回陰性の献血者は 2 名で現在遡及調査を行っている。

(図 1)

50プールの NAT で陽性となった、HBワクチンを接種していたと思われる献血者のウイルスマーカーの動向



3) HTLV-1 について

HTLV-1 陽性者は 173 名 (0.08%) で、PA、IF、EIA の 3 法が陽性のものは 145 名 (0.07%) であった。

4) HIV その他について

HIV-Ab 陽性者は 3 名ですべて 20 台男性の homosexual であった。

HEV については ALT 値 201 以上の 60 検体を北海道センターに送付し、測定を依頼した。また ALT 値 61 以上の献血者は 3,448 名 (1.62%) であった。排除された献血者：以上の感染症マーカー陽性者は合計で 4,662 名 (2.19%) であった。これらに加えて TPPA 陽性者が排除されるので、献血者の 4.5% 程度が排除されている。

D. 考察

平成 16 年度の神奈川県における献血者の感染症マーカー陽性者は平成 16 年 4 月 1 日から、平成 16 年 12 月 31 日までの 9 ヶ月間で調査対象となった献血者は 212,407 名のうち、HBs-Ag 陽性者は 113 名 (0.05%)、HBe 抗体陽性者は 764 名 (0.36%) であった。このうち、前回献血時陰性のものは HBs-Ag 3 名、HBe-Ab 26 名であった。ミニプール NAT で検出された HBs-Ag 陰性、HBV-DNA 陽性は 7 名であった。このうち、1 例は肝炎発症、2 例目は 20 年前にワクチン歴があり寛解、もう 1 例は経過観察中に、自然治癒した。さらに、HBV occult carrier を 1 名発見した。78 回の献血歴があり、3

回の感染症情報が報告されていたにもかかわらず、ID-NAT 陰性であったために排除できなかったものであった。最近になって、ミニプール NAT で検出される程度のウイルス量増加を認めたために、明らかにすることが出来た。肝炎発症は 2 例に見られたが、いずれも血液疾患の治療中で、患者側の免疫力低下が疑われた。この献血者と肝炎発症患者、HBV 陽転化した患者の HBV-DNA は 99.8% の相同性が認められた。

HCV-Ab 陽性者は 161 名 (0.076%) であった。2¹¹以下の抗体価を示したものは 61 名でこのうち、HCV-RNA 陽性者は 9 名 (14.8%) であった。前回陰性の献血者は 2 名であった。HIV-Ab 陽性者は 3 名ですべて 20 台男性の homosexual であった。HTLV-1 陽性者は 173 名 (0.08%) で、PA、IF、EIA の 3 法が陽性のものは 145 名であった。HCV、HIV、HTLV-1 の 3 種のウイルスについては感染報告は皆無であった。したがって、現在のスクリーニングで満足できる結果と考えられた。HEV については ALT 値 201 以上の 60 検体を北海道センターに送付し結果を待っているところで、リスク評価はできていない。

E. 結論

現在の輸血用血液から HCV、HIV はほとんど完全に排除できていた。HBV は従来知られていた window 期感染以外に、長期にわたって非常に低いウイルス量を維持し続ける occult carrier の存在が明確になった。この献血者は献血から排除できない。このため、全国では数十例の HBV 輸血感染が推定される。それ以外の感染症として HEV が注目された。しかし、ALT 検査を維持することでかなりの確率で排除できていた。

F. 健康危険情報

輸血後肝炎をはじめとする輸血後感染症の把握が本研究の目的であり、そのこと自体が患者への健康被害を与えることはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

S Inaba, A Ito, Y Miyata, et al. Effectiveness of hepatitis B vaccination. Infection Control and Hospital Epidemiology. In press.

2. 学会発表

なし

分担研究報告書

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 16 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。16 年度外科入院患者中輸血を受けた症例は 105 例でそのうち輸血後経過を観察可能であった 67 例に対して肝機能の観察を行った。この 67 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潰瘍性大腸炎症例の術中輸血の一例 (FFP1 本) であり、輸血後 2 ヶ月目の HBs 抗原、HCV 抗体は陰性であった。これら 67 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。輸血後肝機能異常症例は平成 16 年度は 1 例 (0.9%) と、15 年度 3 例 (5%) と、14 年度 (10%) と比較して経年的に輸血後肝機能異常症例発生率の低下が認められた。また 1999 年度分 64 例について輸血後の HEV 抗体を検討した。64 例中 15 例 (24%) で IgG 抗体陽性であったものの、全例で IgM 抗体は陰性であり、既往感染と判断した。しかしながら全国平均、金沢平均と比較して、高率であり、理由は不明である。

研究目的

- I 平成 16 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

(国立感染症研究所 鈴木哲朗先生)

I 平成 16 年度輸血後肝炎発生頻度

研究対象と方法

- ① 平成 16 年度全期 (1 月より 12 月) の外科入院患者の受血者は 105 例 (外科全体の約 6%) 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 67 例であった。ほとんどが手術前後に輸血を受けた。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 輸血後肝炎が疑わしい場合には、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。

結果

平成 16 年度に輸血後肝炎調査のため 1 ヶ月以上追跡した症例は 105 例であった。輸血数は総数 521 本 (病院全体 7288 本中 7% : 以下同じ)、1 症例平均 5 本であり、内訳は MAP 総数 284 本 (3613 本中 7.8%)、平均 3 本、FFP 総数 186 本 (1907 本中 9.7%)、平均 6 本、PLT 総数 51 本 (1544 本中 3.3%)、平均 2 本であった。このうち輸血前肝障害のなく、肝、胆、膵疾患を除いた 67 症例 (上部消化管 31 例、下部消化管 34 例、乳腺 2 例) の総数は、365 本 (5%)、1 症例平均 5.4 本であり、内訳は MAP 総数 192 本 (5.3%)、平均 3.5 本、

FFP 総数 130 本 (6.8%)、平均 5.9 本、PLT 総数 44 本 (2.8%)、平均 4 本であった (表 1)。これまでに 1996 年 3 月の輸血後肝炎診断基準をみたす症例は認められていない (表 2、4)。

II 輸血後肝炎の検索

対象例

平成 16 年度に輸血前肝障害のない、肝、胆、膵疾患を除いた輸血後追跡可能であった 67 症例の ALT の経時の変化を追跡中であるが、輸血後肝障害は潰瘍性大腸炎症例の術中輸血の一例 (FFP1 本) であり、輸血後 2 ヶ月目の HBs 抗原、HCV 抗体は陰性であった。(図 1)

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

これまで 1989 年より輸血後肝炎の追跡を行い報告してきたが、この内 1996 年より 1999 年までの受血後保存血清のある 250 例中、1999 年度分 64 例について輸血前後の HEV 抗体を検討した。64 例中 15 例 (24%) で IgG 抗体陽性であったものの、全例で IgM 抗体陰性であった。(表 3: 陽性例は、網かけ)

IV 結論

輸血後肝機能異常症例は平成 16 年度は 1 例 (0.9%) と、15 年度 3 例 (5%) と、14 年度 (10%)

と比較して経年的に輸血後肝機能異常症例発生率の低下が認められた。また今回 1999 年度分 64 例について輸血後の HEV 抗体を検討した。平成 15 年度疫学研究における ALT200IU/L 以上検体での HEV NAT 陽性率の全国平均 1.1%、国立病院機構金沢医療センター 小西によると、HEV の感染既往率は、この 12 年間で変化無く 5.8% (平均年齢 61 歳と 69 歳) と報告されているが、当院の平均年齢 66.44 歳の 64 例中 15 例 (24%) で IgG 抗体陽性であったものの、全例で IgM 抗体は陰性であり、既往感染と判断した。しかしながら全国平均、金沢平均と比較して、高率であり、理由は不明である。

V 参考文献

非アルコール性脂肪性肝炎による肝硬変に合併した肝細胞癌の 1 切除例 清水紀香, 枝元良広, 他 Liver Cancer 10. 143-151. 2004

手術時の感染対策 universal precaution の重要性 日野原千速, 枝元良広, 他 外科 67. 142-146. 2005

母子感染による B 型劇症肝炎の 1 例 武野亨, 早川依里子, 他 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 18. 2004

HIV 陽性患者における外科手術 示唆に富む症例 枝元良広, 須田竜一郎, 他 日本外科感染症学会雑誌 1. 95-98. 2004