

表1

輸血投与数

	総数	MAP	FFP	血小板
輸血症例数	521本	284本	186本	51本
追跡症例数	365本	192本	130本	44本

表2

平成16年度輸血後肝障害発生頻度

	5本以下	6-10本	11-20本	21本以上	合計
輸血症例数	69	26	5	5	105例
追跡症例数	50	10	4	3	67例
肝障害	1	0	0	0	0

図1

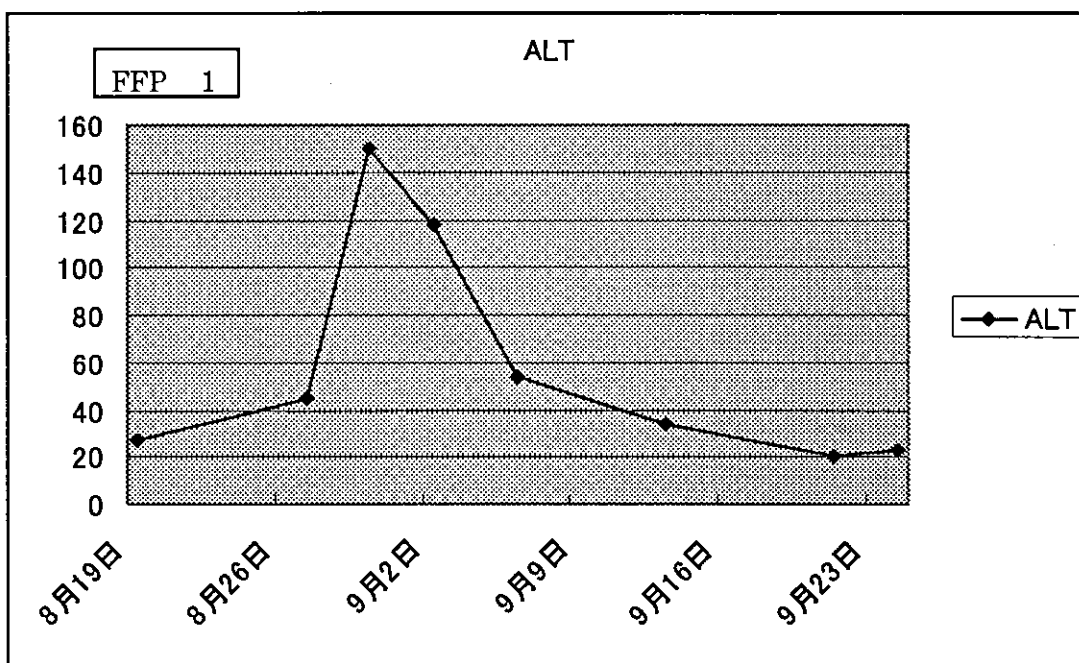


表3

血清番号	anti-HEV IgG	anti-HEV IgM		anti-HEV IgG	anti-HEV IgM
A1	0.175	0.016	D3	0.030	0.015
A2	0.015	0.012	D4	0.062	0.023
A3	0.637	0.026	D5	0.196	0.029
A4	0.053	0.030	D6	0.133	0.035
A5	0.240	0.021	D7	0.072	0.024
A6	0.139	0.047	D8	0.020	0.017
A7	0.072	0.021	D9	0.531	0.034
A8	0.068	0.064	D10	0.052	0.038
A9	0.133	0.072	E1	0.016	0.013
A10	0.230	0.022	E2	0.240	0.012
B1	0.020	0.011	E3	0.528	0.020
B2	0.229	0.012	E4	0.345	0.032
B3	0.045	0.013	E5	0.022	0.028
B4	0.135	0.022	E6	0.108	0.035
B5	0.060	0.026	E7	0.395	0.070
B6	0.020	0.025	E8	0.093	0.035
B7	0.462	0.033	E9	0.236	0.026
B8	0.044	0.046	E10	0.519	0.078
B9	0.028	0.032	2A1	0.193	0.028
B10	0.124	0.024	2A2	0.039	0.033
C1	0.038	0.015	2A3	0.058	0.032
C2	0.043	0.022	2A4	0.189	0.031
C3	0.023	0.019	2A5	0.026	0.025
C4	0.009	0.017	2A6	1.258	0.068
C5	0.415	0.025	2A7	0.054	0.020
C6	0.064	0.017	2A8	0.054	0.033
C7	0.024	0.025	2A9	0.061	0.022
C8	0.092	0.029	2A10	0.068	0.023
C9	0.030	0.025	2B1	0.107	0.017
C10	0.381	0.021	2B2	0.058	0.023
D1	0.030	0.014	2B3	0.037	0.021
D2	0.026	0.021	2B4	0.035	0.024
	陰性	コントロール		0.134	0.069
	陽性	コントロール		3.249	2.480

表 4

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	
2004	67	0	0	0				
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

分担研究報告書

- (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
- (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—

(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

分担研究者：上司 裕史 国立病院機構 東京病院 内科医長

研究協力者：橋本 充恵、原田 英治、片山 透 国立病院機構 東京病院

研究要旨：

2004年の1年間に輸血後3カ月以上ALTの経過を追えた例が50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、2004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2004年1月から2004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87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17名と、経過観察中に脱落した20名を除いた50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3名が死亡のため、6名が転院のため、11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40名、女性が10名で、年齢は 64.0 ± 10.7 歳(mean \pm S.D.)(34-83歳)、輸血量は 7.5 ± 7.4 (mean \pm S.D.)バッグ(1-34バッグ)、 13.2 ± 13.3 単位(2-59単位)である。また手術に伴う輸血が35名(呼吸器外科:20名、消化器外科:15名)、それ以外の輸血が15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2003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、50名中1名もなかった。輸血後一過性にALTの異常を呈した例が27名(54%)あったが、そのうち23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21年間で、852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563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%(1/563)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いまでも、輸血後ALTの異常を呈する例が54%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

①2004年の観察では、輸血後肝炎発症例は50名中1名もなかった。

②1984年以降の21年間で、輸血後B型肝炎は852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563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54%にみられ、これらの中には輸血時の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。

(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—

分担研究者：上司 裕史¹⁾

研究協力者：田中 英夫²⁾、橋本 充恵¹⁾、原田 英治¹⁾、片山 透¹⁾

1) 独立行政法人国立病院機構東京病院、2) 大阪府立成人病センター

研究要旨：

HCV感染の予後を研究した。当院呼吸器科を受診している肺結核後遺症患者のうち輸血歴がある302名を対象とした。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。両群間で、輸血時年齢(平均31 v.s. 34歳)、登録時年齢(平均65 v.s. 66歳)に差を認めなかった。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。そのうちそれぞれ92名(64%)、82名(57%)が死亡し、それぞれ61名(42%)、66名(46%)が肺結核後遺症によるものであった。HCV抗体陽性群では143名中8名(6%)が肝疾患死し(7名；肝細胞癌、1名；食道静脈瘤破裂)、登録からの肝疾患による平均年率死亡率は9.8/1000人年であった。登録からの生存確率は、HCV抗体陽性群(10年：35%)とHCV抗体陰性群(44%)との間に明らかな差を認めなかったが、肝疾患死のみをエンドポイントとした時の生存確率は、HCV抗体陽性群(10年：92%)で明らかに低率であった(P<0.005)。結論：我々の検討では、高齢なHCV感染者の肝疾患死は比較的高率と考えられた。

A. 目的

今回我々は、肺結核後遺症患者を対象にHCV感染の長期予後を検討した。

B. 対象と方法

1989年7月から1995年6月まで当院呼吸器科を受診した肺結核後遺症患者のうち、かつて肺結核に対する手術時に輸血を受けた者が306名いた。このうちHBs抗原が陽性であった4名を除く302名を対象とした。対象をHCV抗体陽性群(HCV RNA

陽性例、またはHCV抗体(RIBA)陽性かつHCV RNA陰性例)(N=147、49%)と、HCV抗体陰性群(HCV抗体(EIA)陰性例、またはHCV抗体(RIABA)陰性例)(N=155、51%)に分け、登録から2002年10月の時点での生命予後をretrospectiveに検討した。HCV抗体陽性群147名のうち119名(81%)が、HCV RNA陽性であった。観察期間中、2名が抗ウイルス療法を受け、1名は完全著効、1名が無効であった。HCV抗体はEIA法(Abbott HCV EIA 2nd Generation, Abbott Japan, Tokyo, Japan)と

R I B A法(Chiron HCV RIBA test 3rd Generation, Ortho-Clinical Diagnostics, Tokyo, Japan)で測定した。

C. 結果

患者背景：

H C V抗体陽性群では、男性が67%、年齢は65.2 ± 6.2歳(mean ± S.D.)(52-83歳)、輸血時年齢は31.4 ± 8.1歳(15-62歳)、輸血後経過年数は33.7 ± 6.5年(8-47年)、アルコール多飲者が4%で、H C V抗体陰性群と差がなかった(Table 1)。ALT値は38.8 ± 35.3IU/Lと、H C V抗体陰性群に比べ明らかに高値を示したが(P < 0.0001)、正常域(34以下)にある者が58%を占めた。

予後：

H C V抗体陽性群では、登録から最終観察時点までの観察期間は5.5 ± 3.3年で、H C V抗体陰性群と差がなかった(Table 2)。H C V抗体陽性群の97%、陰性群の94%で、生命予後が確認でき、そのうちのそれぞれ64%、57%が死亡した。H C V抗体陽性群の42%が、陰性群の46%が肺結核後遺症で死亡し、肺結核後遺症が死因の大半を占めたが、両群間に差を認めなかった。陽性群では8名(6%)が肝疾患死し、登録からの肝疾患による平均年率死亡率は9.8/1000人年であった。

登録からの生存確率は、H C V抗体陽性群(2年、5年、10年：84%、60%、35%)とH C V抗体陰性群(85%、66%、44%)との間に明らかな差を認めなかった(P = 0.12)(Figure 1)。しかし肝疾患死のみをエンドポイントとした時の生存確率は、H C V抗体陽性群(2年、5年、10年：99%、96%、92%)ではH C V抗体陰性群に比べ、明らかに低率であった(P < 0.005)(Figure 2)。

肝疾患死した8名のうち7名が肝細胞癌で、1名が食道静脈瘤破裂で死亡した(Table 3)。すべての患者が登録時ALT値の異常を呈しており、アルコール多飲者は1名もなかった。これらの患者は、25-41歳で輸血を受け、65-75歳で肝細胞癌の診断を受け、66-76歳で死亡し、輸血から肝細胞癌診断までの期間は33-45年であった。このうち7名は組織学的または臨床的に肝硬変と診断された。

D. 考案

H C V感染者の肝疾患死の原因は、多くの場合

肝細胞癌である。肝細胞癌患者では、診断時平均年齢が65歳、輸血から診断までの期間は平均30年とされている。H C V感染の予後を検討するには、感染時から観察を開始し、患者の発癌の危険が高くなるまで数十年間観察を続けなくてはならないが、そのような研究を行うのは困難である。一方、これまでのretrospective studyのほとんどは肝臓外来を受診している患者を対象としているが、我々は肺結核後遺症のため呼吸器科での診療を必要としている患者を対象とした。本研究は、retrospective studyではあるが、対象の肝疾患についてのbiasが比較的少ない点で、優れている。

我々は、H C V抗体陽性群では陰性群に比べ明らかに肝疾患死が多いことを、さらにH C V抗体陽性群では登録からの肝疾患による平均年率死亡率が9.8/1000人年、肝疾患死のみをエンドポイントとした時の2年、5年、10年後の生存確率が99%、96%、92%であることを示した。これはこれまでの報告に比べ明らかに不良であったが、我々の研究では対象の観察時年齢が高いこと、推定感染期間が長いことが、その一因であると考えられた。

E. まとめ

- ①本研究の最大の長所は、肝疾患の重症度に関係なく対象を集められた点にある。
- ②H C V抗体陽性群では陰性群に比べ、登録からの生存確率では差がなかったが、肝疾患死のみをエンドポイントとした時の生存確率は有意に低かった。
- ③我々の検討では、H C V抗体陽性群の登録からの肝疾患による平均年率死亡率は9.8/1000人年で、肝疾患死のみをエンドポイントとした時の2年、5年、10年後の生存確率は99%、96%、92%であり、高齢なH C V感染者の肝疾患死は比較的高率と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

表 献血制度と肝炎ウイルス検査法の開発に伴う輸血後肝炎発症率の変遷

年次	追跡完了例数	輸血後肝炎			平均輸血量 (bags)	供給血対策	
		全症例数	B型	非A非B型 C型 非B非C型		献血制度	献血時検査
① 1963-1964	385	195(50.6%)			11	売血	HBsAg
② 1965-1967	386	120(31.1%)			13	売血+献血	
③ 1968-1970	308	46(14.9%)			11		
④ 1971-1972 ^{a)}	229	41(17.9%)	19(8.3%)	22(9.6%)	14		
⑤ 1973-1976	290	28(9.7%)	6(2.1%)	22(7.6%)	12	献血 (200ml)	SR, IES
⑥ 1977-1983	430	75(17.4%)	4(0.9%)	71(16.6%)	15		
⑦ 1984-1986 ^{b)}	120	19(15.9%)	0	17(14.2%)	14		
⑧ 1987-1989 ^{b)}	106	9(8.5%)	0	6(5.7%)	10		RPHA
⑨ 1990-1991	63	3(4.8%)	0	2(3.2%)	14	献血(200, 400ml) 成分献血	第1世代
⑩ 1992-2004	563	1(0.2%)	0	1(0.2%)	14		第2世代

① 売血時代 ② 売血から献血への移行期 ③ 献血時代 ④ HbsAg(SR, IES)によるスクリーニング開始

⑤ HBsAg(RPHA)によるスクリーニング開始 ⑥ 400ml 献血、成分献血開始

⑦ 第1世代 HCVAb によるスクリーニング開始 ⑧ 第2世代 HCVAb によるスクリーニング開始

a) 厚生科学研究：追跡調査 b) 厚生科学研究：保存血漿、血清による検査

Table 1. Characteristics of Patients with Tuberculosis Sequelae with or without anti-HCV

Features	Anti-HCV (+) (n = 147)	Anti-HCV (-) (n = 155)	Differences
Male	98 (67%)	88 (57%)	
Age (years) (range)	65.2 ± 6.2 (52 – 83)	65.7 ± 7.4 (44 – 85)	
40 – 49	0	4 (3%)	
50 – 59	23 (16%)	20 (13%)	
60 – 69	88 (60%)	86 (54%)	
70 – 79	34 (23%)	38 (25%)	
80 – 89	2 (1%)	7 (5%)	
Age at transfusion (range)	31.4 ± 8.1 (15 – 62)	33.5 ± 11.5 (13 – 64)	
Period of time after transfusion until study entry (years) (range)	33.7 ± 6.5 (8 – 47)	32.1 ± 10.2 (2 – 48)	
Year of transfusion (range)	1959 ± 6.3 (1946 – 1982)	1961 ± 9.9 (1946 – 1990)	
Alcohol consumption (> 50g/day)	6 (4%)	5 (3%)	
ALT (IU/L)	38.8 ± 35.3	16.3 ± 15.1	P < 0.0001
≤ 34	85 (58%) ¹⁾	146 (94%)	
35 – 68	41 (28%)	7 (5%)	
≥ 69	21 (14%)	2 (1%)	
Albumin (g/100 mL) (range)	4.04 ± 0.40 (2.8 – 4.9)	4.10 ± 0.43 (2.4 – 4.9)	
Platelets (x 10 ⁴ /mm ³) (range)	18.6 ± 5.9 (7.2 – 35.1)	22.7 ± 5.9 (11.2 – 43.2)	P < 0.0001

Abbreviation: anti-HCV, antibody to HCV; ALT, alanine aminotransaminase.

NOTE: Anti-HCV(+): One hundred and nineteen HCV RNA positive patients and 28 anti-HCV by recombinant immunoblot assay (RIBA) positive patients. Anti-HCV(-): Patients who were negative for anti-HCV by EIA or RIBA in serum. Mean ± SD is shown for continuous variables.

1) Values were within normal limits (=< 34 IU/L) in 59 (49%) of 119 HCV RNA-positive patients.

Table 2. Outcomes of Patients with Tuberculosis Sequelae with or without anti-HCV

	Anti-HCV (+) (n = 147)	Anti-HCV (-) (n = 155)
Duration of follow-up (years)		
Mean \pm SD	5.5 \pm 3.3	5.9 \pm 3.4
(range)	(0.2 – 13.3)	(0.1 – 13.3)
Alive	51 (36%)	63 (43%)
Dead	92 (64%)	82 (57%)
Due to tuberculosis sequelae	61 (42%)	66 (46%)
Due to liver disease	8 (6%)	0
Other causes	23 (16%)	16 (11%)
Unknown	4 (3%)	10 (6%)

Abbreviation: anti-HCV, antibody to HCV; NOTE: Anti-HCV(+): One hundred and nineteen HCV RNA positive patients and 28 anti-HCV by recombinant immunoblot assay (RIBA) positive patients. Anti-HCV(-): Patients who were negative for anti-HCV by EIA or RIBA in serum.

Table 3. Patients with anti-HCV Who Died of Liver Disease

Case No.	Sex	Age at			HCV RNA	ALT (IU/L)	Esophageal varices	Liver histology	Cause of death
		Transfusion	Diagnosis of HCC	Death					
1	F	25	65	66	(+)	72	(+)	Unknown	HCC
2	F	26	71	73	(+)	59	(+)	Cirrhosis	HCC
3	M	27	66	66	(+)	37	(+)	Unknown	HCC
4	M	31	64	71	(+)	71	(+)	Unknown	HCC
5	M	33	68	70	(+)	68	(-)	Cirrhosis	HCC
6	M	35	75	76	(+)	139	(-)	Cirrhosis	HCC
7	M	36	-	70	(+)	95	(+)	Cirrhosis	Varices rupture
8	M	41	75	75	(+)	41	Unknown	Unknown	HCC

Abbreviation: anti-HCV, antibody to HCV; F, Female; M, Male; ALT, alanine aminotransaminase; HCV RNA, hepatitis C virus ribonucleic acid; HCC, hepatocellular carcinoma.
NOTE: ALT at the entry is shown.

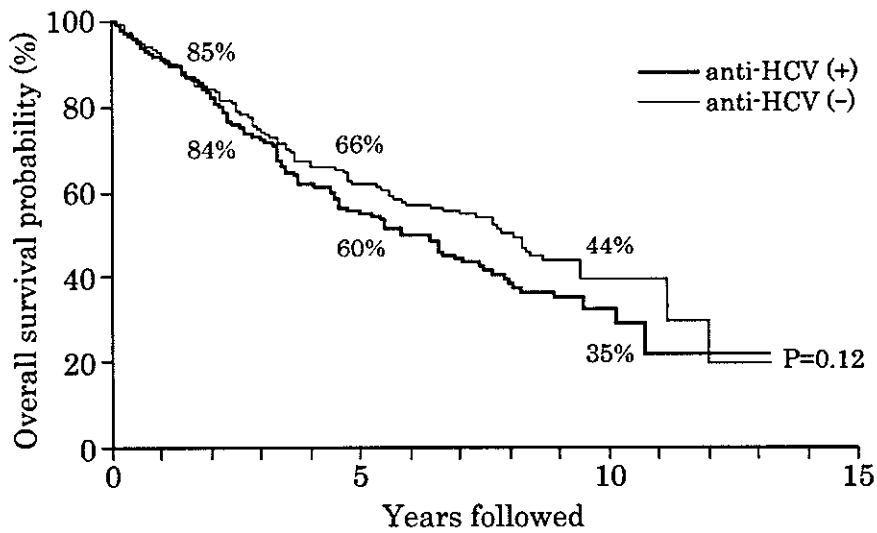


Fig.1

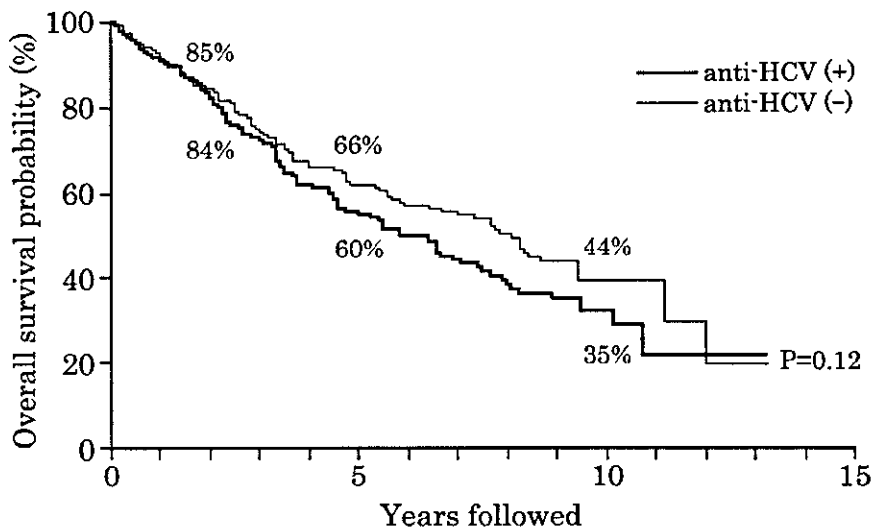


Fig. 2

Figure legends

Fig. 1 The cumulative overall survival curves from study entry in anti-HCV-positive patients (solid line) and the anti-HCV-negative controls (dotted line). The 2- 5- and 10-year overall survival probabilities from study entry for the subjects were 84%, 60% and 35%, respectively, and those for the controls were 85%, 66% and 44%, respectively. The differences between groups was not significant ($P = 0.12$). Abbreviation: anti-HCV, antibody to HCV; NOTE: Anti-HCV(+): HCV RNA positive or anti-HCV by recombinant immunoblot assay (RIBA) positive patients. Anti-HCV(-): Patients who were negative for anti-HCV by EIA or RIBA in serum.

Fig. 2 The cause-specific survival curves for liver disease from study entry in the anti-HCV-positive patients (solid line) and the anti-HCV-negative controls. (dotted line). The anti-HCV-positive patients showed significantly lower cause-specific survival probabilities for liver disease from study entry ($P < 0.005$), 99%, 96% and 92% at 2, 5 and 10 years, respectively, than the controls. Abbreviation: anti-HCV, antibody to HCV; NOTE: Anti-HCV(+): HCV RNA positive or anti-HCV by recombinant immunoblot assay (RIBA) positive patients. Anti-HCV(-): Patients who were negative for anti-HCV by EIA or RIBA in serum.

分担研究報告書

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

分担研究者：清澤 研道 信州大学医学部内科教授
 共同研究者：田中 栄司 信州大学医学部内科助教授
 松本 晶博 信州大学医学部内科助手
 梅村 武司 信州大学医学部内科医員

研究要旨：

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 診断までに期間、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 年で長期化している。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。

A. 目的

近年、年間肝細胞癌 (HCC) 死亡者数は 3 万人を超え増加の一途にあり、その主因として C 型肝炎ウイルス(HCV)感染がある。HCV 起因肝細胞癌 (C 型 HCC) 患者には輸血を契機に HCV 感染していることは知られた事実である。最近の C 型 HCC 患者の輸血の意義については詳細な検討がされていない。そこで、1982 年、1990 年、2003 年での cross sectional study を行い輸血の意義につき検討をおこなった。

B. 対象と方法

1982 年、1990 年、2003 年に HCC と診断された患者を対象に性、年齢、肝疾患家族歴、輸血歴、輸血から HCC 診断までの期間、飲酒歴を比較した。

患者数は 1982 年 108 人、1990 年 83 人、2003 年 145 人である。1982 年症例は HCV 抗体測定がなされていないため非 B 型としたが、保存血清の測定でほとんどが HCV 抗体陽性と判定されている。ただしここでは非 B 型とした。また 1990 年の HCV 抗体測定は第 1 世代のものである。2003 年は第 2, 3 世代 HCV 抗体測定で行なった。

C. 結果

1) 22 年間の B 型、C 型 HCC 頻度の推移

1982 年、1990 年、2003 年の B 型・C 型 HCC の頻度は各々 49%と 61%、34%と 61%、16%と 77%であ

り、明らかに近年 C 型 HCC の増加がある。(表 1)

2) 男女比、平均年齢の推移

B 型、C 型 HCC とも男性優位ではあるが、C 型 HCC では 2003 年男性 72%、女性 28%と女性の割合が増加している。

平均年齢では B 型 HCC では各年通して 54 歳前後であるが、C 型 HCC では 1982 年 61.6±10.1 歳、1990 年 63.1±7.3 歳、2003 年 67.8±7.8 歳と高齢化している。(表 1)

表 1 Comparison of clinical items between HBV- and HCV-related HCC during 22 years

	HBV-related			HCV-related		
	1982 n=55	1990 n=29	2003 n=27	1982 n=53	1990 n=50	2003 n=108
Male %	78	83	81	81	90	72
Mean age(y)	55.4	54.8	53.8	61.6	63.1	67.8
Blood Transfusion (%)	8	7	4	13	42	26
Interval between BT and HCC (y)				23.4	29.0	36.6
Heavy drinker (%)	4	7	4	7.5	10	7.4

3) 輸血歴の頻度の推移

B 型 HCC 各年の輸血歴の頻度は 1982 年 8%、1990 年 7%、2003 年 4%で低率である。一方、C 型 HCC

では1982年13%、1990年42%、2003年26%と変動がある。1990年をピークに減少している。このことは最近のC型HCC患者の感染源として輸血以外のルートが多くなっていることが考えられる。

4) C型HCCにおける輸血歴からHCC診断までの期間

図1に示したように、輸血からHCC診断までの期間は1982年23.4±7.0年、1990年29.0±13.6年、2003年36.6±10.1年と長期化している。このことは輸血を受ける背景に年代ごとの相違があることが推測される。このため輸血時(初感染時)年齢とHCC診断までの期間の相関を検討した。

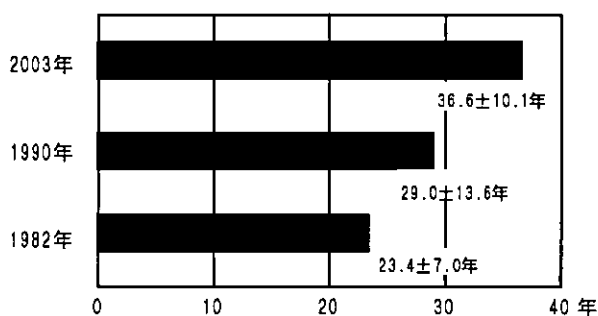


図1: 22年間におけるC型肝炎細胞癌における輸血から診断までの期間の推移

5) 輸血時(初感染時)年齢とHCC診断までの期間の相関

図2に示したように、輸血時(初感染時)年齢とHCC診断までの期間は $r=0.753$, $p<0.001$ で $y=59.3-0.728x$ という相関式が導き出された。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。(図2)

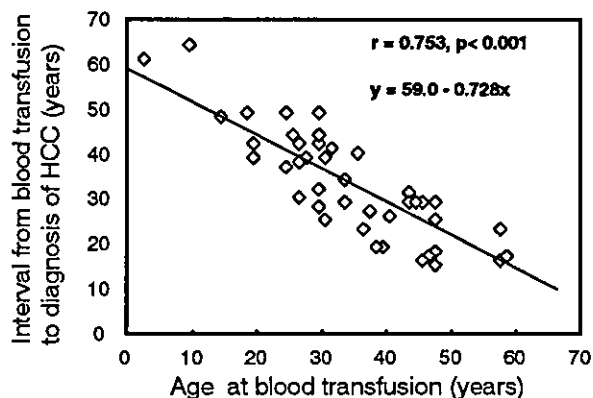


図2: Relationship between age at blood transfusion and interval from blood transfusion to HCC

D. 考察

今回の検討から、最近の肝細胞癌患者はC型肝炎起因のものが圧倒的に多く、女性患者が増加しつつある。平均年齢は22年間で6歳高齢化している。HCV感染の原因となる輸血は10年前40%以上であったが最近では30%以下となり頻度的には減少傾向にある。しかし、輸血に起因する患者の実数は変化していないものと考えられ、輸血以外で感染した人(community acquired)の数が増えていることを示唆している。

輸血を初回HCV感染とみなした場合、感染時年齢とHCC診断までの期間は極めて強い負の相関が示された。輸血からHCC発生までは通常30年と言われていたが、今回の検討から感染した年齢により相違することが示された。すなわち、若年で感染すると肝炎は緩徐に進行するが、高齢で感染すると短時間でHCCにまで進展することが明らかとなった。また、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。この式はHamadaらが報告した $y=61.1-0.82x$ とほぼ同じであった。

昨年本研究者は組織学的に線維化進展が若年者は緩徐で高齢者は急峻であると報告したが、今回得られたわれわれの成績はほぼこれらの結果を追認したといえる。

E. 結論

近年HCV感染に起因するHCCが増加し、これら症例では女性の頻度が多くなりつつあり、高齢化が進んでいる。HCV感染の原因である輸血歴の頻度はここ10年間で低下傾向にある。輸血からHCCまでの期間は若年で初感染を受けると長い年月を要するが、高齢では短い。HCV感染時年齢はC型肝炎の自然経過を考えるに重要な因子である。

F. 参考文献

1. Kiyosawa K et al. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Jpan. Gastroenterology 2004;127:S17-S26.
2. 梅村武司、清澤研道. 肝癌発生の母地: 人では? カレントセラピー 2004;22:430-435.
3. 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、2004年.

G.研究発表

- 1) 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.
- 2) 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 Gastroenterol 2004; 39: 674-680.
- 3) Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A, Imai Y, Kawata S, Yoshida K, Tsubouchi H, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N, Okanoue T.: Characteristics of patients with chronic hepatitis C who developed hepatocellular carcinoma afeter a sustained response to interferon therapy. Cancer 2004; 101: 1616-1622.
- 4) 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.
- 5) Tanaka N, Kiyosawa K.: Phlebotomy: a promising treatment for chronic hepatitis C. J Gastroenterol 2004; 39: 601-603.
- 6) YoshizawaK, Gad A, Kiyosawa K: Fatal neonatal hepatitis C: uncommon but important. Hepatol Res 2004; 30: 189-191.
- 7) 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.
- 8) 清澤研道: C型肝炎のIFN反応性とその治療効果予測因子. 日本臨牀. 2004; 62(増刊7): 481-484.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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、2004年.
- 12) 梅村武司、清澤研道: C型慢性肝炎の新たなる治療戦略—米国のコンセンサス・ステートメント. 肝胆膵 2004; 49: 959-965.

分担研究報告書

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

分担研究者：小西 奎子 国立病院機構金沢医療センター第 1 臨床検査科長

研究協力者：前越 大，高岡 幸子，野崎 慎司，伊藤 節子

国立病院機構金沢医療センター臨床検査科

研究要旨：

1988 年以降，輸血後の長期経過観察を行った結果，1879 例には B 型肝炎は 1 例も発症しなかった。PHA 法による HCV 抗体スクリーニング開始の 1992 年以降の 1543 例には C 型肝炎の発症はなく，非 B 非 C 型肝炎が 12 例 0.78% に発症した。12 例の非 B 非 C 型肝炎は，肝機能異常が軽度で一過性で，重症例や慢性化はみられず，63.6%（7/11 例）に TTV の関与が考えられた。2002 年 4 月以降，追跡例 428 例には肝炎の発症をみず，輸血後肝炎は減少傾向にある。

1988 年から 3 年間の 381 例と，2001 年から 3 年間の 294 例および 1988 年の donor 血 540 本の HEV 抗体陽性率はそれぞれ 5.8%，5.8%，6.5% であり，13 年前と現在および患者群と健常者群の HEV 感染既往には差違はなかった。また，年齢分布は，60 歳にピークがあり，13 年前と現在には大きな差はなかった。陰性例 675 例には輸血後 HEV 抗体の陽性化はみられず，輸血を介する HEV の感染はなかった。

輸血前 HAV 抗体陰性の 124 例，未熟児を含む CMV 抗体陰性の 14 例，HBV 非感染例 292 例，輸血前 HCV 抗体陰性の 280 例には，それぞれのウイルス関連マーカーの輸血後の陽性化は見られず，輸血を介する感染は認めなかった。また，448 例を対象に輸血後 3 ヶ月目に HIV 抗体を測定した結果，すべて陰性であった。133 例を対象に TTV DNA を測定した結果，感染既往は 34.6%，輸血後の陽性化率は 68.0%（平均輸血量 6.0 本），肝炎発症率は 5.9% であった。今後発症する輸血後の肝炎は，汚染率の高い TTV による非 B 非 C 型軽症の肝炎が発症率 0.5~0.6% で存在し，重視すべき輸血後肝炎としては NAT すり抜けの HBV による B 型輸血後肝炎が唯一残ると考える。

A. 研究目的

1988 年以降，受血者を対象に輸血後 3 ヶ月，可能であれば 6 ヶ月間，肝機能検査を中心に輸血後の長期経過観察を行った。輸血後肝炎の発生状況をモニターし，肝炎の早期発見と治療，輸血後肝炎の原因究明と予防に役立てることを目的として実施した。1997 年 8 月には，軽度な肝機能異常を伴う非 B 非 C 型肝炎の中なら TT virus（以下 TTV）が発見された。輸血後肝炎発生状況の定点観測を行いながら，現在残る 1% 弱に発症する輸血後肝炎の原因，特に TTV の関与について考える。また，経口感染である E 型肝炎ウイルス（HEV）が輸血を介して感染する事実から，HEV と，HAV および CMV，HBV，HCV，HIV など身近なウイルスの輸血を介する感染の可能性を検討する。

B. 研究方法

長期輸血副作用調査の承諾を得た患者を対象に，ALP・AST・ALT・LDH・ γ -GTP の 5 項目をマーカーとして経過観察し，輸血後肝炎などの副作用早期発見に努めた。輸血後 3 か月間以上経過観察可能であった症例を対象に，HEV，HAV，CMV，HBV，HCV，HIV，TTV について以下に示す各種ウイルスマーカーを測定し，輸血を介する感染の有無をモニターした。輸血後肝炎の診断は 1996 年 3 月設定の診断基準（厚生省肝炎連絡協議会）に準じた。

測定方法は，IgG-HEV 抗体と IgM-HEV 抗体は ELISA 法（デンカ生研），IgG-HAV 抗体と IgM-HAV 抗体は EIA 法（IMx；アボットジャパン），IgG-CMV 抗体と IgM-CMV 抗体は ELISA 法（デンカ生研）を用い，輸血前と輸血後 8~6 週目の時点で測定した。また，HBs 抗原は RPHA 法・PA 法と確認用に EIA 法，HBs

抗体は PHA 法・PA 法と確認用に EIA 法, HBc 抗体は PHA 法と確認用に EIA 法, HCV 抗体は EIA 法と FEIA 法を, HIV 抗体は PA 法を用いた。HBV と HCV については輸血前と輸血後 3 か月以降, HIV は輸血後 3 か月以降の時点で測定した。TTV は PCR 法によって輸血前および全経過中の TTV DNA を測定した。測定は主として自治医科大学で行われた。

C. 研究結果

1. 輸血後肝炎発症率 (表 1)

1988 年以来, 1879 例の追跡調査の結果は, B 型輸血後肝炎の発症は 1 例もみられなかった。C 型輸血後肝炎の発症は, 1988 年には 8.3%に見られたが, 輸血歴有り献血者を除外した 1989 年には 3.8%に半減し, c100-3 抗体のスクリーニング検査が導入された 1990 年には更に半減して 1.4%になった。PHA 法による HCV 抗体スクリーニングが開始された 1992 年以降では, C 型輸血後肝炎の発症は 1543 例中 1 例も認めず, 代わって, 非 B 非 C 型肝炎の発症が, 1543 例中の 12 例 0.78%にみられた。1992 年から 1999 年までの NAT 法実施以前は, 平均輸血量 5.2 本で, 0.97% (8/829 例), NAT 法実施の 2000 年以降は, 平均輸血量 6.3 本で, 0.56% (4/714 例) の発症率であった。本年・2004 年の経過観察例は 128 例であり, 128 例には肝炎発症はみられなかった。なお, 2002 年 4 月以降 2 年 9 ヶ月間, 追跡例 428 例には 1 例も肝炎発症はなく, 現在に至っている。

2. 非 B 非 C 型輸血後肝炎と TTV

PHA 法による HCV 抗体スクリーニング実施の 1992 年以降に発症した 12 例はいずれも非 B 非 C 型であり, 臨床経過と TTV DNA の測定結果は表 2 に示すようであった。未測定 1 例を除く 11 例は, 7 例 63.6%に TTV DNA の陽性化がみられ, TTV による肝障害と考えられた。

肝機能異常は, 9 例が ALT max 値 109~285 IU/L であり, 2 例が 375 と 443 IU/L, 1 例のみが 946 IU/L で 1000 IU/L に近い高値であった。肝機能異常の期間は 10 例が 2~6 週間で, 残り 2 例は 10 週間といずれも短期間で正常に復し, 12 例には遷延化や慢性化はみられず, 肝機能異常は全般に軽度であった。

非 TTV 肝炎の糖尿病合併は 4 例中 1 例 (25%) であるのに対して, TTV 肝炎の 7 例は 5 例 71.4% が糖尿病を合併していた。特に, コントロール不良例の糖尿病が多い傾向にあった。TTV 肝炎は 7 例中の 5 例が 70 歳以上で高齢者が多い傾向にあった (TTV 非感染例は 4 例中の 1 例)。また, TTV 感染例で輸血後肝炎を発症しなかった 44 例についてみると, 年齢は 61.4±15.4 歳で糖尿病合併率は 16 例 36.4%であった。TTV 感染があり輸血後肝炎を発症した 7 例の年齢は 71.7±12.8 歳で糖尿病合併率は 5 例 71.4%であり, 肝炎発症例の方が高齢者が多く (p=0.087), 糖尿病合併率も高い (p=0.080) 傾向が認められた。

表 1. 当院における輸血後肝炎追跡状況

診断基準: 1996 年設定の基準に準ずる

期間	追跡例数	平均輸血量 (本)	輸血後肝炎発症例			供血者の状況	
			例数 (%)	B 型	C 型		NBNC 型
1988	60	7.7	5 (8.3)	0	5 (8.3)	0	
1989	133	6.5	5 (3.8)	0	5 (3.8)	0	輸血歴有除外
1990 ~1991	143	5.5	2 (1.4)	0	2 (1.4)	0	輸血歴有除外 c100-3 抗体陽性除外
1992 ~1999	829	5.2	8 (0.97)	0	0	8 (0.97)*	輸血歴有除外 HCV 抗体 PHA 法陽性除外
2000 ~2004	714	6.3	4 (0.56)	0	0	4 (0.56)*	輸血歴有除外 HCV 抗体 PHA 法陽性除外 NAT 実施

*11 例中 7 例 (63.6%) に TTV の感染あり (1 例未測定)

3. 輸血を介する HEV の感染の可能性

1988年8月から1991年の3年間に経過観察された381例と、2001年8月から2003年の3年間の経過観察例294例、計675例を対象に、輸血前と輸血後8週または6週の血清についてIgG-HEV抗体とIgM-HEV抗体をELISA法で測定した。両群には13年間の開きがある。対象の年齢構成は、前者が11~87歳、平均61.1±16.0歳、後者は0~93歳、平均69.9±14.8歳であり、13年間ではより高齢者に輸血されるようになったことが分かる ($p < 10^{-9}$) (表3)。また、1988年のdonor血540本についてもHEV抗体を測定した。

輸血前のIgG-HEV抗体陽性率は、1988年からの381例は22例5.8%、2001年からの294例は17例5.8%であり、両群は同率であった。IgM-HEV抗体陽性は1例もなく、いずれも感染既往と考えられた(表3)。

輸血前HEV抗体陰性の計636例には、輸血後8週または6週目にIgG-HEV抗体およびIgM-HEV抗体が陽性化した症例はなく、636例には輸血を介するHEVの感染は見られなかった(表5)。なお、経過中にIgG-HEV抗体価が、輸血前4.08 COI、輸血後4週6.03 COI、8週7.14 COI(同時測定)と1.7倍に増加した1例があったが、IgM-HEV抗体は陰性のまま経過したことから輸血前の比較的近い過去にHEVの感染があったものと考えた。

HEV感染既往者の年齢分布を図1に示した。1988年からの381例は、30歳未満の陽性者は0で、30歳代3.8%(1/26例)、40歳代5.1%(2/39例)、50歳代4.4%(3/69例)、60歳代8.0%(7/87例)、70歳代5.7%(6/106例)、80歳以上は8.1%(3/37例)であり、60歳代にピークがあった。60歳以上での陽性率は7.0%(16/230例)であった。

表2. 非B非C型輸血後肝炎と発症例の背景との関係

No.	年齢 性別	S-ALT異常		TTV DNA		原疾患名 糖尿病等の合併症
		max	期間(週)	輸血前	輸血後	
1	70 F	182	9~13	(-)	(+)	胆嚢癌 糖尿病
2	56 M	192	6~16	(-)	(+)	食道癌 帯状疱疹
3	54 M	203	6~10	(-)	(+)	糖尿病性壊疽
4	81 F	375	2~8	(-)	(+)	心不全 貧血 糖尿病
5	72 M	278	2~4	(-)	(+)	胃癌 糖尿病
6	86 M	148	2~6	(-)	(+)	胃癌 CML
7	83 M	147	8~13	(-)	(+)	胃癌 糖尿病
8	63 M	443	6~12	(-)	(-)	顎関節脱臼
9	68 F	285	16~26	(-)	(-)	膀胱癌 糖尿病
10	56 M	109	2~4	(-)	(-)	胃癌
11	72 F	946	2~4	(-)	(-)	卵巣癌
12	80 M	244	5~9	TTV 未測定		心筋梗塞 糖尿病

表3. HEVとHAVの感染既往率 — 抗体陽性率 —

対象	年齢構成	HEV		HAV	
		例数	陽性率 (%)	例数	陽性率 (%)
1988年 供血者		540	35 (6.5)		
1988~1991年 受血者	61.1±16.0	381	22 (5.8)	457	398 (87.1)
2001~2003年 受血者	69.9±14.8	294	17 (5.8)	234	173 (73.9)

$p < 10^{-9}$ (輸血前 vs 輸血後) ns (HEV vs HAV) $p < 10^{-4}$ (HAV 1988~1991 vs 2001~2003)

また、2001年からの294例では、30歳未満0、30歳代14.3% (1/7例)、40歳代と50歳代は0、60歳代は15.0% (9/60例)と最も多く、70歳代3.5% (3/86例)、80歳以上は4.6% (4/87例)の陽性率であり、60歳以上での陽性率は6.9% (16/233例)であって、1988年からの群と同一であった。

年齢別に見たHEV抗体力価と変動係数を図2に示した。30歳代は 1.78 ± 0.76 COI・CV4.9% (2例)、

40歳代 1.30 ± 0.21 COI・CV16.3% (2例)、50歳代は 2.71 ± 0.51 COI・CV19.0% (3例)、60歳代 2.82 ± 2.82 COI・CV99.9% (16例)、70歳代 3.05 ± 2.94 COI・CV96.6% (9例)、80歳以上は 1.98 ± 0.94 COI・CV47.3% (7例)であった。60歳代と70歳代は抗体価が高く、大きなバラツキを示した。この年齢層では、個人によって抗体価に大きな開きがあり、過去の感染既往と比較的間近な感染とが混在していることを推測させる。

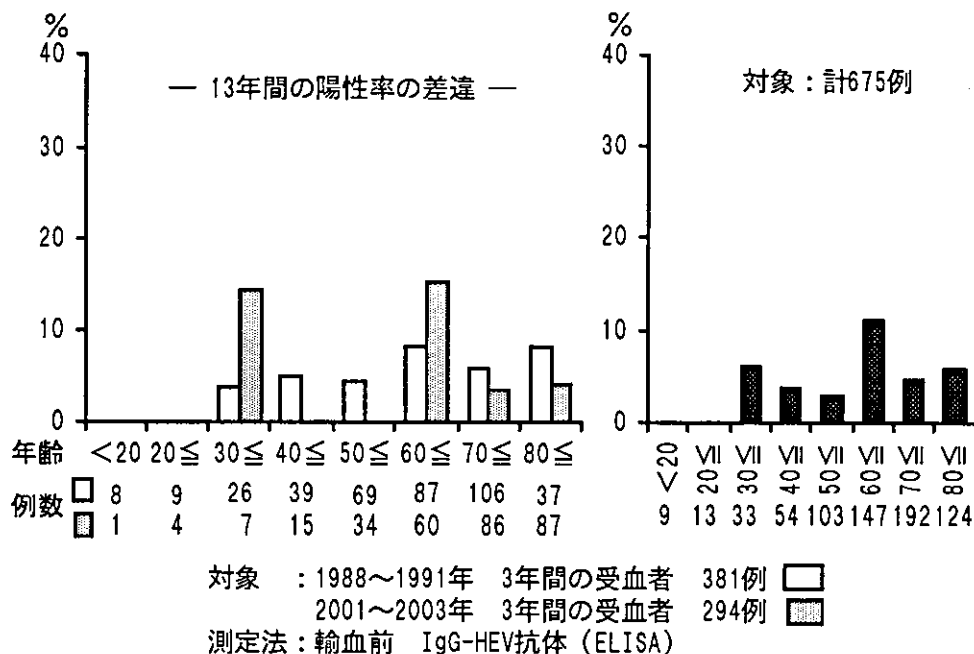


図1. 年齢別HEV抗体陽性率

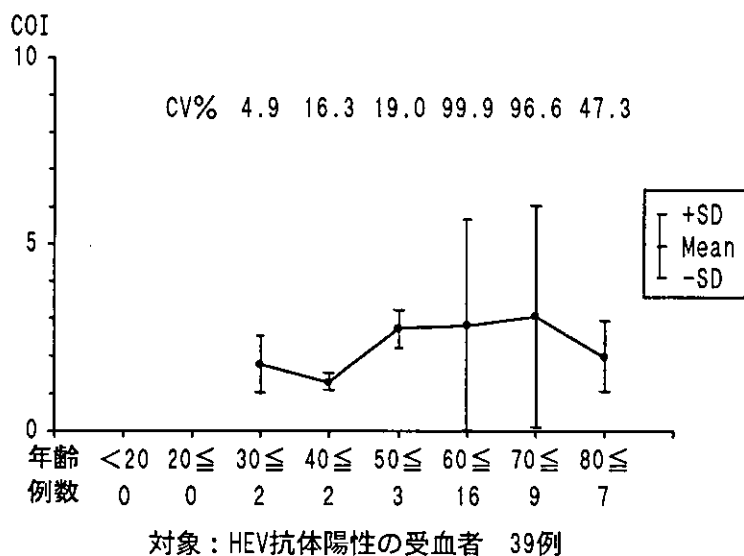


図2. 年齢別HEV抗体力価

当院で使用された、1988年代のdonor血540本を対象に、IgG-HEV抗体とIgM-HEV抗体を測定した結果は、IgG-HEV抗体陽性は35本で、IgM-HEV抗体はすべて陰性であった。Donor・健常者群のHEV感染既往率は6.5%であり、患者群と同等の陽性率であった(表3)。Donorの方が患者群より若い年齢層と考えられるが、感染既往率は患者群より低率ではなく、同等以上であった。なお、IgG-HEV抗体9.27 COI・IgM-HEV抗体0.66 COI(陰性)の高力価HEV抗体陽性の1例があったが、HEV DNAはRT-PCRで陰性であった。

4. HAVの輸血を介する感染の可能性について

HEV抗体検査と同一対象群の、1988年から1991年の457例と、2001年から2003年の234例を対象にIgG-HAV抗体とIgM-HAV抗体を測定した。輸血前のIgG-HAV抗体陽性率は、1988年からの457例は398例87.1%で、2001年からの234例は173例73.9%であり、13年間で有意に減少した($p < 10^{-4}$)。IgM-HEV抗体陽性例は1例もなく、いずれも感染既往と考えられた(表3)。

1988年からの457例は、20歳未満の陽性者が40.0%(4/10例)であり、20歳代27.3%(3/11例)、30歳代40.7%(11/27例)、40歳代82.0%(41/50例)、50歳代85.9%(67/78例)、60歳代95.3%(101/106例)、70歳代96.9%(125/129例)、80歳以上100%(46/46例)であり、40歳以上が82% 100%の高い陽性率であった。一方、2001年からの234例の陽性率は、30歳未満は0%(0/4例)、30歳代40.0%(2/5例)、40歳代0%(0/13例)、50歳代33.3%(9/27例)、60歳代86.3%(44/51例)、70歳代81.8%(54/66例)、

80歳以上94.1%(64/68例)であり、80%以上の陽性率は60歳以上の年齢層であり、1988年からの群と比較すると20年間のズレが認められる(図3)。

2001年からの234例中の輸血前HAV抗体陰性の124例には、輸血後8週または6週目にIgG-HAV抗体およびIgM-HAV抗体が新たに陽性化した症例はなく、輸血を介するHAVの感染は見られなかった(表5)。

5. CMVの輸血を介する感染の可能性について

2001年から2003年の341例を対象にIgG-CMV抗体とIgM-CMV抗体を測定した。年齢構成は65.6±19.2歳であり、輸血前の測定値は、IgG-CMV抗体陽性・IgM-CMV抗体陰性が326例、IgG-CMV抗体陽性・IgM-CMV抗体陽性は1例、IgG-CMV抗体陰性・IgM-CMV抗体陰性は14例であった。IgG-CMV抗体陽性・IgM-CMV抗体陽性の1例は35歳の女性で、輸血後の経過中はIgGとIgMの両抗体価が増加し、輸血間近にCMVの感染があったものと考えられた。CMV感染既往はこの1例を加えて327例95.9%であった。

未感染者はわずか14例4.1%であった。14例には、輸血後CMV抗体の陽性化は見られなかった(表5)。IgG-CMV抗体陰性の超低体重児に2本の輸血が行われたが、感染は起こらなかった。

CMV抗体の年齢別陽性率は、20歳未満が55.6%(5/9例)、20歳代が75.0%(9/12例)で、30歳から増加し30歳代94.4%(34/36例)、40歳代82.4%(14/17例)、50歳代97.1%(33/34例)、60歳代98.3%(59/60例)70歳以上は100%(173/173例)であった。

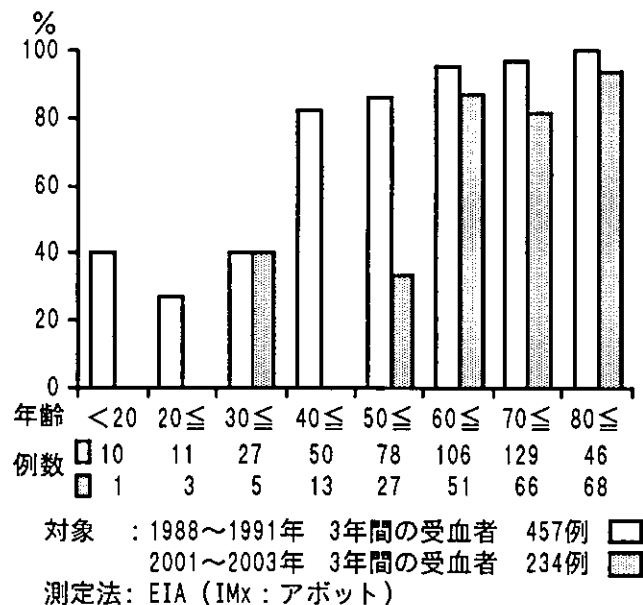


図3. 年齢別HAV抗体陽性率

6. 輸血を介する HBV, HCV, HIV 感染モニター

輸血前と輸血後 3~6 ヶ月目に, HBs 抗原と HBe 抗体および必要に応じて HBs 抗体を測定した。輸血前 HBs 抗原陽性例を除く 292 例には輸血後の陽性化は見られなかった (表 5)。

輸血前と輸血後 3~6 ヶ月目に HCV 抗体を測定した。輸血前 HCV 抗体陽性例を除く 280 例には HCV 抗体の陽性化はなかった (表 5)。

448 例を対象に, 輸血後 3 ヶ月目に HIV 抗体を測定した結果, HIV 抗体はすべて陰性であり, 448 例には HIV の感染はなかった (表 5)。

7. 輸血を介する TTV の感染の可能性について

2000 年の 1 年間に輸血され, 3 カ月間以上経過観察可能であった 133 例全例を対象に, 輸血前と, 輸血前陰性例の輸血後 2・4・6・8・10・12・16・20・24 週的全経過時点の TTV DNA を測定した。輸血量は平均 6.0 本である。輸血前に TTV DNA が陽性であった感染例は 46 例 34.6%であった。輸血前 TTV DNA 陰性であった症例のうち, 全経過の TTV DNA が測定可能であった 50 例は, 34 例に輸血後 TTV DNA の陽性化がみられた。感染率は 68.0%と非常に高い結果であった (表 4)。しかし, 肝炎発症はその内の 2 例で, 発症率は 5.9%に過ぎなかった。また, 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%が肝炎を発症した。非 1 型感染例 19 例は 1 例 5.3%が発症した。両者の発症率には有意差は認めず, genotype 1 型の病因性が特に高いとは言えない結果であった (表 4)。

D. 考察

輸血を介するウイルスの感染性は, 汚染率, 持続感染の有無, 防御抗体の有無, 感染経路の違いおよびウイルスの感染 dose によって決まる。

防御抗体のある HAV と CMV では, HAV は 60 歳以上, CMV は 30 歳以上の受血者での感染は殆ど問題にはならないと言える。また, 主たる感染経路が

経口感染である HAV と HEV においては, 感染早期のウイルス血症時にたまたま献血され, かつ host 側に防御抗体のない場合のみ感染が成立する訳で, 稀な現象と考えられる。HAV の抗体保有率は 60 歳以上と 50 歳代以降に大きな差があり, HAV の感染は昭和 20 年以降稀にしかおこっていないと考えられるのに対し, HEV は, 1988 年からの 3 年間で 2001 年からの 3 年間の感染既往者の年齢分布がほぼ同一であり, 13 年前も現在も同じように散発的な感染が持続していることを窺わせた。患者の 1 例で抗体価の上昇が見られたこと (2000 年の群) や, donor に IgG-HEV 抗体 9.27 COI と高抗体価の 1 例があった (1988 年) ことから, HEV の感染は, 13 年前も現在も身近で起こっていると言える。感染既往率の低い HEV においては, 輸血を介する感染の可能性は HAV より高いと考えられるし, 実際に, 輸血による HEV 感染は 3 例報告がある。

NAT の実施がなくて, 汚染率が高く, 持続感染があり, リンパ球を介して感染する CMV については, 30 歳未満における輸血を介する感染の可能性は無視出来ない。CMV 感染の多くは不顕性感染であるが, 免疫不全の病態では肝炎発症等の可能性を考慮する必要があり, 乳幼児における輸血を介する感染の影響を経過観察する必要があると考えている。

現行の NAT によって HCV と HIV は防御され, ほとんど輸血を介する感染はみられないが, 感染 dose の高い HBV の NAT すり抜けによる感染の可能性は今後もおこり得る訳であり, 輸血後の経過観察は必要である。

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 を測定した結果, 4 例 28.6%には TTV DNA 陽性血の輸血は行われてはいなかった¹⁾。このことは, 測定感度を考慮する必要はあるが, 輸血以外の感染ルートの存在を

表4. 輸血に伴う TTV の感染
— TTV DNA (N22 PCR) の陽性化と肝炎発症 —

対象	例数	輸血前陽性	輸血後の TTV DNA 陽性化 (%)		
			輸血前陰性例	輸血後陽性化例	肝炎発症
全ての受血者 2000年 (平均輸血量6.0本)	133	46 (34.6)	50 ^{*1)}	34 (68.0) (1型は15例)	2 (5.9) ^{*2)} (1型は1例 6.7%)

*1) 輸血前DNA陰性87例中の50例

*2) 2型と1a型

推測させる。当院においては、2002年4月以降2年9ヶ月間、追跡例428例に輸血後肝炎の発症を見ていないが、それはICT (infection control team) の活動が活発になった時期と一致することからも、常在ウイルスであるTTVの感染が輸血と同時にされる手術等の医療行為を介して感染するものがあるのではないかと推測する。汚染率が高く、血液および経口を介して感染するTTVは、医療行為の中で水平感染がおこる可能性は充分考えられる。そして、高齢者や糖尿病合併者が肝炎発症例に多いことから推測されるが、hostの免疫能との関係の中で、TTV感染は5~6%の頻度で肝炎を発症する。TTVは、輸血後の肝障害の約70%の病因であるが、同様に、医療の中でしばしばみられる一過性の軽微な肝機能異常のかなり原因を占めているものと考えられる。また、無輸血患者に見られる術後肝障害の存在とその原因にTTVの関与を挙げる事が出来るのではないかと

考える。

現在残る輸血後に発症する肝炎は、NATすり抜けのHBVと、TTVによる発症率0.5~0.6%の非B非C型肝炎のみになったと考えられる。そして、後者の発症率はstandard precautionをベースとする院内感染予防対策の実行と共に減少し、結果的には輸血後の肝障害・輸血後肝炎の発症率は小さなものとなり、NATすり抜けのHBVが重視すべき輸血後肝炎として唯一残るのではないかと考える。

平成16年9月17日付で出された「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正は、輸血後肝炎の経過観察を盛り込み、全医療機関における輸血後経過観察を指針で示し、モニター体制の確立を図っている。それは、輸血後肝炎の早期発見と輸血を介するウイルス感染の実態をモニターするものとなり、輸血後肝炎の対策はここにほぼ完成をみたと考える。

表5. 各種ウイルスマーカーの陽性化率

	輸血前陰性例	陽性化例 (%)
HEV抗体 ¹⁾	636	0 (0)
HAV抗体 ¹⁾	124	0 (0)
CMV抗体 ¹⁾	14	0 (0)
HBVマーカー ²⁾	292	0 (0)
HCV抗体 ³⁾	280	0 (0)
HIV抗体 ⁴⁾	448	0 (0)
TTV DNA ⁵⁾	50	34 (68.0)

- 1) 輸血前と輸血後6~8週時に抗体測定
- 2) 輸血前と輸血後3~6カ月時にHBs抗原
- 3) 輸血前と輸血後3~6カ月時にHCV抗体測定
- 4) 輸血後3カ月時にHIV抗体測定
- 5) 輸血前と輸血後全経過時にTTV DNA測定

表6. 各種ウイルスの輸血を介する感染の可能性

	持続感染の有無	防御抗体の有無	主とする感染経路
HAV	なし	あり (90~100% ¹⁾)	経口感染
HEV	なし	あり (5.8%)	経口感染
CMV	あり	あり (90~100% ²⁾)	血液 (リンパ)
TTV	あり	? (感染率34.0%)	経口・血液 (リンパ?)
HIV	あり	?	血液 (リンパ)
HBV	あり	あり (5.0% ³⁾)	血液
HCV	あり	?	血液

- 1) 60歳以上 2) 30歳以上 3) 献血者のHBs抗体陽性率