

なお、患者血清等の再検討により、患者が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報告は担当医の了解が得られた場合は、報告取り下げとし、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、その血液が未使用の場合は回収を行った。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国へ感染症報告を行った。

## 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件前後であった(図1)。しかし、2003年、感染症報告数は256件と大きく増加した。2004年は、293件とさらに増加した。

その内、肝炎関連ウイルスの感染症報告は HBV 138件、HCV 88件、HEV 2件で(表1)、昨年(2003年)の報告(HBV 85件、HCV 85件)と比較すると、HBV が53件の増と顕著な増加を示した。

2004年に報告された自発症例のうち、保管検体等からウイルスが検出された症例は、HBV 8例と、HEV 2例であった。これらのウイルスに関しては、患者から分離されたウイルスと塩基配列の相同性の比較も行い、一致していることを確認した。表2に輸血血液の保管検体から分離された HBV ウイルスの解析結果を示した。

感染患者の臨床経過をみると、輸血後感染が確認されるまでに8例中7例が20週以上を要した(図2)。症例7はALT値が100-200を推移しているが輸血14週後の検査ではHBs抗原は陰性で、32週後に陽転している(図3)。

次に、献血者側の追跡調査も行った。症例4(図4)で使用された血液(赤血球濃厚液 MAP)の片割れ製剤(新鮮凍結血漿 FFP)を使用していた患者(症例4-2: 図5)は、ALTの異常は示していないが、輸血13週後にHBs抗原が陽転していた。

症例8に関与した献血者は多数回献血しており、その血液を輸血した19例の患者の追跡調査が行なえた。3例(2003年分1例を含む)に感染が確認された。これらの患者に輸血した血液の保管検体からは個別 NAT でもウイルスは検出できなかったが、患者のウイルスの塩基配列と症例8の保管検体から分離されたウイルスの塩基配列が一致した。その他に、輸血後にHBs抗体が陽転したと考えられる症例が2例確認され、これらも国へ感染症報告を行った。

## 2. 遡及調査

2004年10月31日時点での遡及調査のウイルス別の個別 NAT 実施検体数は、HBVは19,071本、HCVは4,223本である(表3)。その結果、HBVは239本、HCVは2本が陽性であった。

HCVの2本はNAT開始以前のものが1本、50検体プール NAT 後が1本であったが、どちらも追跡できなかった。

HBV陽性のものの献血時期は、50検体プール NAT 開始以前が88本、50検体プール NAT になってからのものが151本の、計239本であった。

50検体プール NAT になってからのHBV陽性151本のうち2000年2月から2004年1月までの4年間のものは142本であった。それゆえ、50検体プール NAT で検出できなかったものは、おおよそ1年間に36本となる。

個別 NAT でHBVが検出された239本の献血血液から298本の製剤が調製され、その内272本が患者に輸血されていた(表4)。これらのうち183例の患者の追跡ができた。HBV関連マーカーが陽転化しており、感染の可能性が考えられる症例が計10例、輸血前のデータがなく輸血による感染かどうか明らかでないもの7例、HBV関連マーカーに輸血前後で変化が認められないもの58例、患者死亡で追跡不能93例、その他の追跡不能15例であった。

これらの患者のうち追跡不能などで感染したかどうか判定できないものを除いた75例中、感染の可能性が考えられる症例は10例、それに輸血前のデータがなく輸血による感染かどうか明らかでないもの7例を加えると最高17例の感染の可能性が考えられる(表5)。すなわち、感染リスクは10~17例/75例となるので、年間36本の50検体プール NAT で検出限界以下のものがあるとすると、おおよそ5~8例/年のHBV感染が未だ残っていると考えられる。

50検体プール NAT 導入後も、年平均7例の日本

赤十字社への自発報告がある。一方、今回の遡及調査の結果から、5~8 例/年の自発報告がされていない HBV 感染があると考えられるので、これらをあわせると、HBV 感染は年 12~15 例となる(表 6, 7)。

#### D. 結論

今年度は自発報告のほかに、大規模な遡及調査の結果を加えて輸血後肝炎発症率の分析を試みた。50 検体プール NAT 導入後、輸血後肝炎が明らかに減少したことは明らかである。しかし、未だ輸血による HBV 感染は残されていることがわかった。50 検体プール NAT 導入後の HBV 感染は年 12~15 例と推定した。日本赤十字社では NAT の プールサイズを 2004 年 8 月には 20 検体に変更した。それゆえ、現在の HBV 感染はそれ以下になっていると思われる。

しかし、症例 8 の追跡調査で示したような、献血時の血液では個別 NAT でも検出できず、献血者の献血後の再検査によらねば分からない微量の HBV 混入血液による感染の可能性が今年も見つかった。

さらに、最近の症例の特徴は輸血を受けてから発症までの期間が長くなった。50 検体プール NAT

導入後、感染ウイルス量が少ないためか、自発報告症例の多くは輸血後 20 週以上経過している。輸血後肝炎診断基準の追跡期間より長いものもあった。

2004 年 9 月に「輸血療法の実施に関する指針」が一部改正され、輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査を行うこと、特に HBV の場合は、輸血後 3 か月に NAT を実施することが示された。これにより、より早期に HBV 感染事例を捕捉し早期治療に資することが望まれる。

HCV は、遡及調査から 50 検体プール NAT 導入後、1 例の陽性血液が輸血に使用された可能性があるが、自発報告からは今年も感染した可能性が示された症例は認められなかった。輸血による HCV 感染は、あったとしても、非常に僅かであると考えられる。

輸血による HEV 感染 2 例が確認された。この新たな輸血後肝炎の原因ウイルスである HEV の予防は今後の重要な課題の一つと思われる。

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。

図1 副作用・感染症報告の推移(件数)

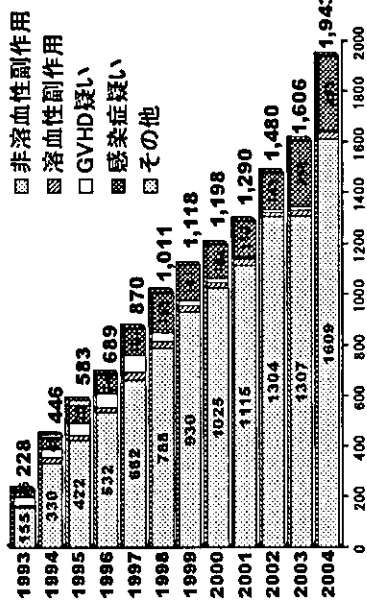


表1 2004年輸血感染症報告数内訳

病原体の種類	2004年報告数	取り下げ数	解析数	個別NAT陽性等*
HBV	138 (うちHCVと重複:1)	11	127	20
HCV	88 (うちHCVと重複:1)	18	70	0
HEV	2	0	2	2 (個別NAT陽性)
その他のウイルス	12	3		
細菌 (真菌含む)	54	1		
計	293 (重複除く)	39		

\* 個別NAT陽性等: 当該個別NAT陽性又は当該以降の献血液によりウイルス  
相同性を確認できた症例数(2005年2月末現在調査結果より)

表2 HBV陽性献血者のウイルス解析(自発報告例)

症例	年齢 性別	HBe-Ag (+)	DNA解析			患者との複製配列比較
			HBV-DNA 917	917P	917T	
1 (019)	20F	-	adr	C	wild	P-C:一致
2 (043)	55F	4割	adr/	B	wild	P:1が所長き一致 C:一致
3 (075)	26F	-	adr	C	wild	P-C:一致
4 (088)	43M	-	adr	C	wild	P:1が所長き一致 C:一致
4-2 (101)	30F	-	adr	C	wild	P-C:一致
6 (155)	25M	-	adrw	A	wild	P (155bb):一致
7 (206)	51M	-	adrw	B	NT	P:1が所長き一致
8 (225)	54M	2割	adrw	C	mutant	P:3が所長き一致

\* №4,4-2は同一献血製剤によるもの  
P:PreS/S領域を含む757領域(前年8月150bp, nt2333-3215/1-667)  
C:CPreS/PreC領域(233bp, nt1699-1921)

図2 HBV陽性症例の経過概要—自発報告—

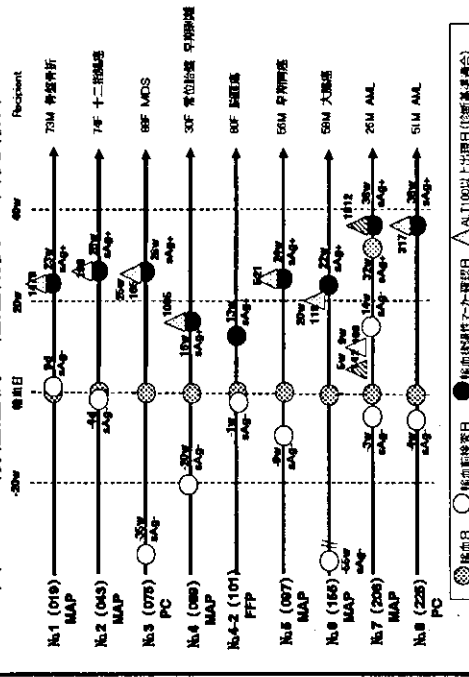
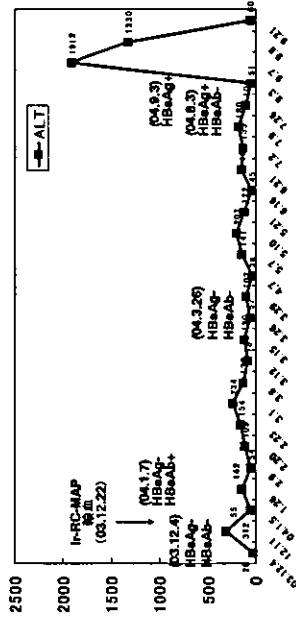
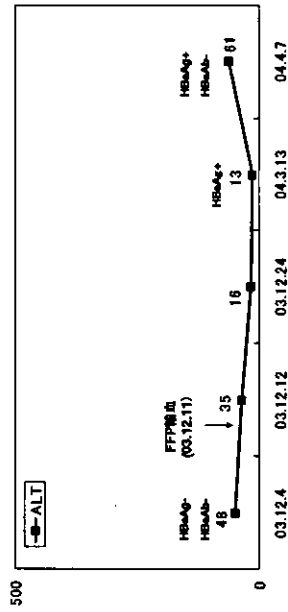


図3 症例7(206) 患者26M AML



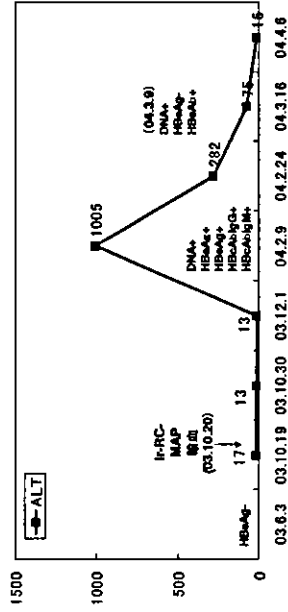
献血者: 51M  
 原因と考えられる輸血製剤: Ir-RC-MAP-2 個別NAT(+)  
 HBV-DNA; B adw wild

図5 症例4-2(101) 患者80F 脳腫瘍



献血者: 43M <03.12月急性B型肝炎入院(03.12.5 HBsAg+, ALT2892)>  
 原因と考えられる輸血製剤: FFP-2, 採血日2003/10/12 ALT48  
 \* 症例4(089)発症の同一製造品  
 個別NAT(+), HBV-DNA: C, adr, wild

図4 症例4(089) 患者30F 常位胎盤早期剥離



献血者: 43M <03.12月急性B型肝炎入院(03.12.5 HBsAg+, ALT2892)>  
 原因と考えられる輸血製剤: Ir-RC-MAP-2, 採血日2003/10/12 ALT48  
 個別NAT(+), HBV-DNA: C, adr, wild

表3 ID NAT Results in Repository Tubes from Seroconverted or NAT-converted Donors

	No. of tests conducted	No. of positive tubes	Positive rate
HBV-ID NAT			
pool-NAT(+)	19,071	239	1.25(%)
HBs-Ag(+)			
HBc-Ab(+)			
HCV-ID-NAT	4,223	2	0.05
HIV-ID-NAT	1,645	1	0.06
total	24,939	242	0.97

('99 Apr. ~ '04 Oct.)

表4 The Infectivity of HBV ID-NAT Positive Components

No. of ID-NAT positive donation	239
Usage of the components	
No. of components released to medical facilities	298
transfused.....	272
discarded.....	15
unknown.....	7
recall.....	4
Outcome of transfused patients (183 available reports)	
HBs-Ag conversion	5
HBV-DNA conversion	2
HBs-Ab conversion	3
positive, but no information before transfusion	7
markers not changed	58
dead	93
discharged etc.	15

表5 The Infectivity of HBV ID-NAT Positive Components

Not all ID-NAT-positive components are infectious to patients.

HBV infected	10	Infectious risk when transfused with ID-NAT positive blood
No information	7	
No change	58	10 / 75 ~ 17 / 75
others	108	
→ 5~8 HBV infection per year by 36 ID-NAT(+) p-NAT(-) blood		

表6 The Risk of HBV Infection under Current Screening Algorithm Including 50p-NAT System

Sources	HBV-infection risk
Lookback investigation for regular donors	5~8
Voluntary report of infection	7
total	12~15 cases/year

表7 Estimates for the Occurrence of Transfusion-Transmitted Viral Diseases in Japan

- HBV  
12~15 cases per year  
donor detectable only by ID NAT : 1 / 156,000 donors  
(1 infection / 370,000~470,000 components)
- HCV (difficult to estimate)  
donor detectable only by ID NAT : 1 / 24 million donors  
(1 component / 4 years)
- HIV (difficult to estimate)  
donor detectable only by ID NAT : 1 / 12 million donors  
(1 component / 2 years)

分担研究報告書

輸血後肝炎に関する研究

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  
研究協力者：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 東京女子医科大学輸血・細胞プロセッシング部 助教授

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 1 0 0 IU/L 以上の肝機能異常が継続的に 2 週以上に及んだ輸血後肝炎と思われる症例の発生頻度を調べたが、本年度は輸血後肝炎の診断基準に合致した症例は認められなかった。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

輸血後肝炎の診断基準は厚生省輸血後感染症研究班の基準によった。

さらに、2001 年と 2002 年の輸血後肝炎が疑われた保存検体において抗 HEV-IgM 抗体および抗 HEV-IgG 抗体の ELISA 法による測定を国立感染症研究所に依頼した。

また、手術後 6 ヶ月以降ではあるが、日赤遼及調査により HCV 感染の疑いのある血液が輸血された症例について ALT 値の変動を追跡調査した。

C. 研究結果

2004 年の輸血後肝炎発症例は 0 件であった (Table 1)。尚、循環器手術中の平均輸血本数は 7.7 本であった。

2001 年と 2002 年の輸血後肝炎が疑われた保存検体 (Fig.1~6) の抗 HEV-IgM 抗体はすべて陰性であった。また、抗 HEV-IgG 抗体は輸血前より陽性 (Fig.2) であったり、輸血後 3 週目で陽性化したとしても抗体価が低い (Fig.5) 結果であった。

また、日赤遼及調査により ALT 値の変動を追跡調査した症例 (Fig.7) の ALT 値は手術後 25 週から 28 週にかけて継続的 (最高値 3,180 IU/L) に上昇した。肝炎ウイルスマーカー (HBs 抗原、HBs 抗体、HCV 抗体) は輸血前は陰性であったが、術後 26 週に HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性、

HBc 抗体陰性を示した。東京都赤十字血液センターに依頼し、ALT 値が上昇する 3 ヶ月以内に輸血した FFP の肝炎ウイルスマーカーを調べたが HBs 抗体は全て陰性であった。また、24 週に免疫グロブリン製剤が 3 本投与されたが、PA 法で全て 32 倍と低値であり、この輸注による可能性も否定され、原因不明である。尚、2005 年 1 月 12 日現在では HBs 抗体は陰性化している。

D. 考察

2004 年における循環器手術例の輸血後肝炎症例は 0 件であった。しかし、近年の輸血用血液は NAT 検査の導入により輸血後 B 型、C 型肝炎は激減したにもかかわらず、輸血後肝炎の疑いのある症例の存在を完全には否定できないのが現状であり、輸血後肝炎の定点観測は今後も必要と考えられる。幸いにも、2004 年度は調査開始後、初めて診断基準に合致する症例は認められなかった。

また、輸血後 E 型肝炎の場合の抗 HEV 抗体の変動は、輸血後に IgM 抗体が陽性化し、その後 IgG 抗体が陽性化する経過をたどる。このことから、2001 年と 2002 年における輸血後肝炎が疑われた症例の抗 HEV 抗体の結果は抗 IgM 抗体が陰性であった事から輸血後 E 型肝炎の可能性は低いと考えられた。

E. 結論

輸血後肝炎は輸血用血液の NAT 検査導入により激減した。しかし、依然として輸血後肝炎の疑いのある症例が存在することから、今後も定点観測は重要であると思われる。

Fig.1 2001年 A.H (0y/o,male)

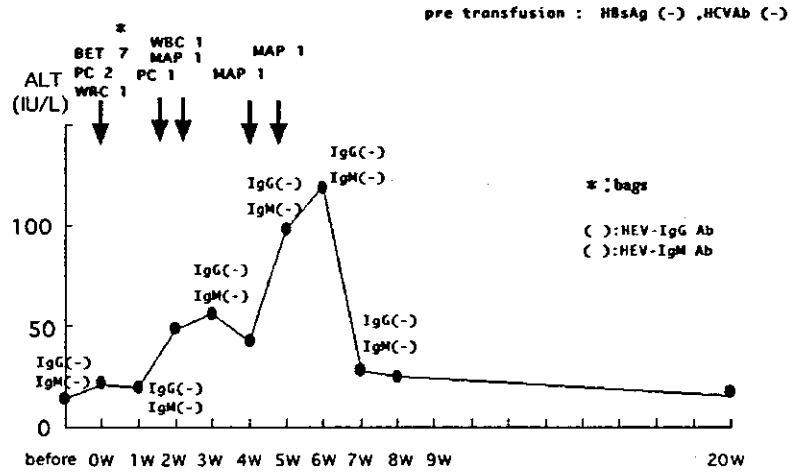


Fig.2 2001年 M.A (0y/o,female)

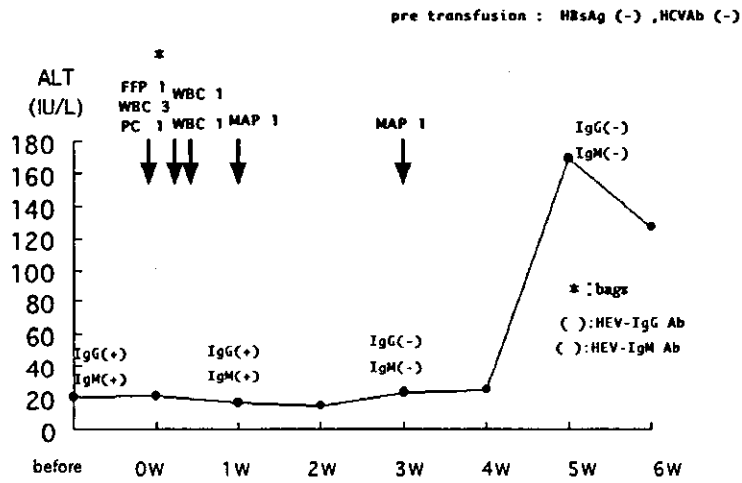


Fig.3 2002年 Z.S (M,55y/o): OMI

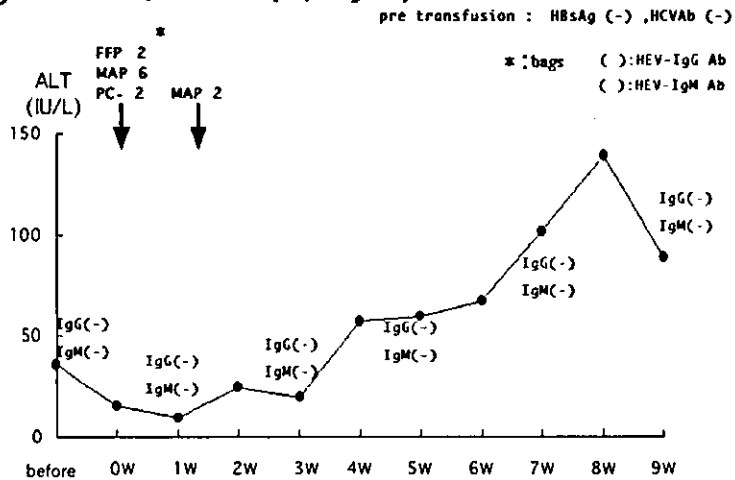


Fig.4 2002年 Y.O (62y/o,male)

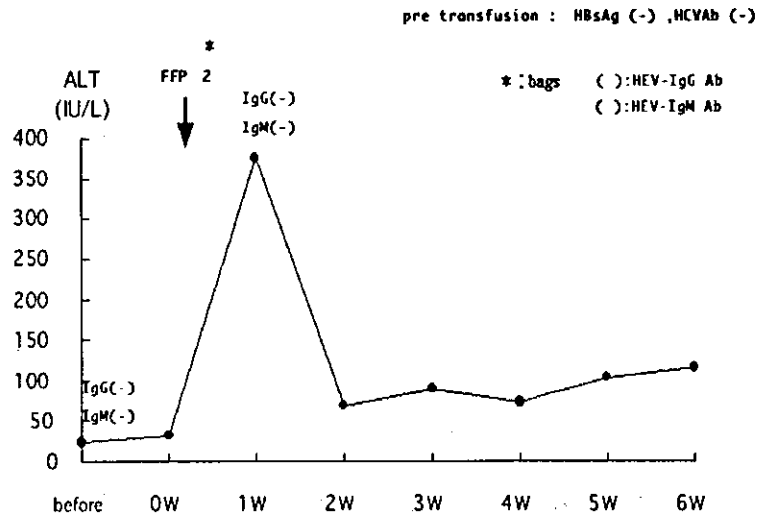


Fig.5 2002年 D.F (2y/o,male)

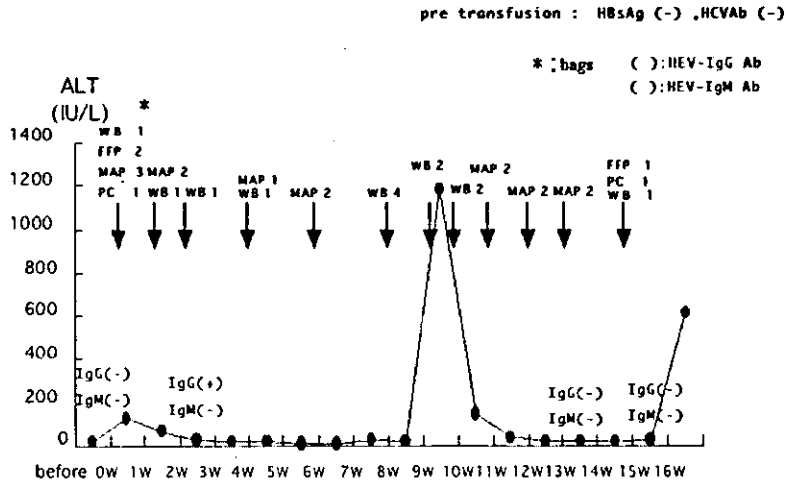


Fig.6 2002年 S.M (24y/o,male)

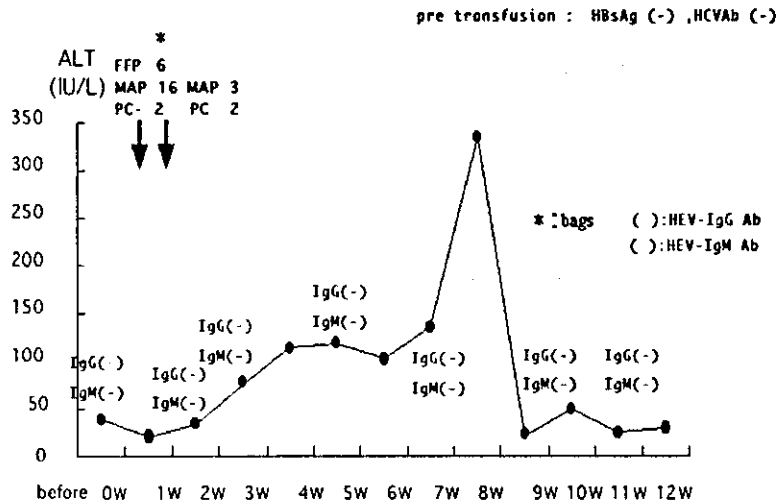




Fig.7 日赤選及調査により輸血後肝炎が疑われた症例のALT、肝炎ウイルスマーカーの変動と輸血本数

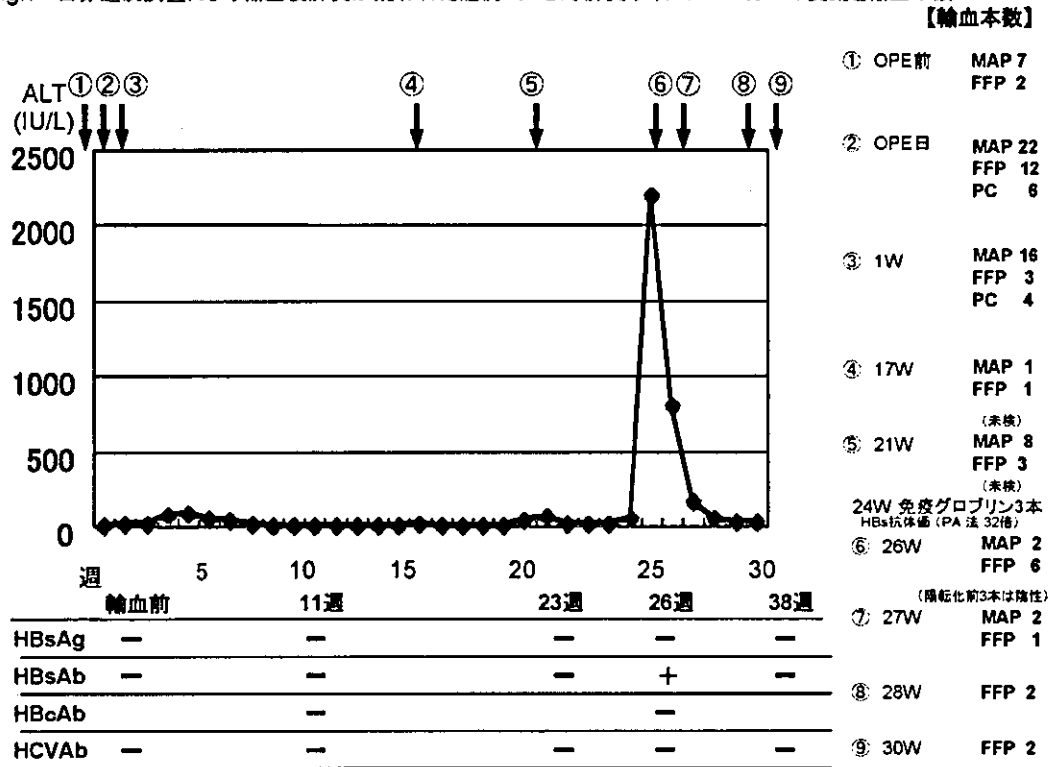


Table 1. 輸血後肝炎発症症例

	2002年	2003年	2004年
発症率	4例/143例 (2.8%)	2例/119例 (1.7%)	0例/175例
平均発症数	6.3 週	7.7 週	_____
平均年齢	43.5 才	51 才	_____
平均輸血 (術中)	10.5 本	27.7 本	_____
(術後)	8 本	61 本	_____
平均追跡週数	12.3 週	15.7 週	_____

分担研究報告書

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

分担研究者：菊地 秀 仙台医療センター 外科

研究協力者：高橋 通規 仙台医療センター 外科

鈴木 哲朗 国立感染症研究所ウイルス第二部

研究要旨：

2004年における当院外科での輸血後肝炎の発生調査と、過去の保存血液を用いて献血々液と輸血後非B非C型肝炎血清中のE型肝炎ウイルス(HEV)抗体の検出を行った。その結果、2004年も昨年同様、追跡症例34例の中から輸血後肝炎の発生は認められなかった。献血々液239検体中、IgG-HEV抗体陽性は40検体で陽性率 16.7%であった。IgM-HEV抗体は1検体で陽性であり感染初期の可能性が示唆されたがHEVは検出されなかった。また、輸血後非B非C型肝炎11例において2例から輸血前後にIgG-HEV抗体が検出された。更に、4例において輸血後の血清からIgG-HEV抗体が検出されたが、IgM-HEV抗体は陰性であることから献血々液中のIgG-HEV抗体の輸血による伝播の可能性が考えられた。

A. 研究目的

輸血を起因とする肝炎の発生は献血々液スクリーニングにNATを採用してからは極めて稀となり、一般医療機関における関心も薄れつつある。しかし、1例でも発生すれば社会に与える影響は大であるので、輸血の安全性を確保するためには輸血後肝炎の発生状況を調査し、1例でも発生が認められたらその原因を究明する必要がある。また、この数年わが国では稀とされてきたE型肝炎が散発し、この中には輸血に起因する例も認められた。過去には本当に輸血によるE型肝炎の発生は無かったのであろうか。これを知るために過去の保存血清を用いて輸血後E型肝炎発生の可能性について調査した。

B. 対象および方法

研究の対象は2004年に仙台医療センター(旧国立仙台病院)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260名中、輸血前に各種のウイルスマーカーが陰性で、輸血前及び輸血後3ヵ月以上肝機能を追跡し得た症例34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。

また、過去における献血々液のHEV感染率や輸血によるHEV感染の可能性を知るために、1993年に使用された、献血々液239検体と、1976年から1983年の間に蒐集した輸血後非B非C型肝炎患者の11例の輸血前と輸血後4~6週の血清である。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測定値0.2以上を陽性とした。

C. 結果と考察

1. 肝炎患者発生数

2004年、仙台医療センターにおいて検索症例の中から、輸血後肝炎の発生は認められなかった。仙台医療センター外科においては、輸血後肝炎はHCV抗体検査が献血々液スクリーニングに採用されて以来著明に減少し、1999年以降輸血後肝炎の発生は認められていない(表1、2)。

2. 過去における献血々液及び輸血後非B非C型肝炎におけるHEV抗体の検出

献血々液239検体中40検体(16.7%)がIgG-HEV抗体陽性であった。2002年、2003年におけるその陽性率はそれぞれ15.7%、3.2%であったので、1993年の陽性率は2002年に近似

していた。HEV抗体は加齢により抗体価が上昇することや地域差もあることが知られているが、検査年による陽性率の違いを明らかにするためには献血者の背景などを調査する必要がある。2002年と2003年の陽性率の違いは、献血者の年齢に関係しているものではないかと考えられる(表3-①)。

また、1検体においてIgM抗体陽性であり、HEV感染初期の可能性も考えられたのでHEV-PCRによるHEV遺伝子解析を行ったがウイルスRNAは検出されなかった。これは血清が10年以上も前の血清であるためにウイルスRNAが検出されなかった可能性が高い。11例の輸血後非B非C型肝炎例の輸血前、後のペア血清からIgM-HEV抗体は検出されなかった。しかし、2例が輸血前後ともIgG-HEV抗体陽性で

あった。更に4例において輸血後にIgG-HEV抗体が陽性化していたが抗体価が必ずしも高くないこと、また、IgM-HEV抗体は陰性のことからHEV抗体の輸血による伝播の可能性が考えられた(表3-②)。

#### D. 結論

わが国においては、近年、輸血後肝炎の発生は極めて稀となり、当院の調査でも過去6年にわたり輸血後肝炎の発生は見えていない。しかし、全国的規模では輸血後肝炎は、今だ皆無には到っていない。しかも、これまではわが国での発生は稀とされてきた輸血によるE型肝炎の発生も報告されていることから、今後も各医療機関においては輸血後肝炎に対する関心を風化させてはならないと考える。

表1 輸血後肝炎患者発生数

(2004.1月~12月)

輸血バッグ数	検案症例 (平均輸血量単位数)	肝機能 異常例	肝炎例
-5	17 (3.0)	3	0
6-10	6 (7.8)	1	0
11-20	7 (15.4)	2	0
21-	4 (27.3)	2	0
計	34 (9.3)	8	0

表2

#### 肝炎患者発生数

(1976年1月~2004年12月)

年次	検案 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		非A非B肝炎,C型肝炎 平均輸血量(U)		
			例数	例数(%)			
'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	34	9.3	0	0 (0)		0	0
計	2580	9.7	4	269 (10.4)	13.1	143	416

表3

献血々液および輸血後非B非C型肝炎におけるHEV抗体の検出

①献血々液におけるHEV抗体

献血々液	HEV抗体陽性数 ( ) 陽性率	
	IgM抗体	IgG抗体
239検体	1 (0.4%)	40 (16.7%)

②輸血後非B非C型肝炎におけるHEV抗体

輸血後非B非C型肝炎症例	輸血前		輸血後	
	IgM抗体	IgG抗体	IgM抗体	IgG抗体
1	0.013	0.137	0.086	<b>0.688</b>
2	0.060	0.159	0.029	0.115
3	0.006	0.032	0.004	0.035
4	0.063	0.147	0.056	0.139
5	0.022	<b>1.081</b>	0.020	<b>1.000</b>
6	0.019	0.057	0.018	0.063
7	0.019	0.162	0.020	<b>0.207</b>
8	0.086	0.157	0.124	<b>0.298</b>
9	0.015	0.032	0.017	0.030
10	0.051	<b>1.546</b>	0.050	<b>1.573</b>
11	0.020	0.075	0.078	<b>0.255</b>

(ゴシック体は陽性)