

医療機関におけるC型肝炎ウイルス感染の実態調査

研究分担者 佐竹正博 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

研究要旨

輸血に原因が求められないHCV感染例が毎年30～40例血液センターに報告される。いずれもHCV抗体が入院時は陰性、治療終了後に陽転しているため、何らかの医療手技が感染を起こした可能性がある。某医療機関の協力を得て、入院患者の入院時と退院後2～5か月の検体を収集し、同一の方法でHCV抗体検査を全数行っている。これまで399例の検査を終え、16人の退院後陽性検体を見出したが、入院時と退院後の検査法の感度の違いで陽転と判定された例が1例あった以外は、明らかな陽転例はまだ見つかっていない。症例数がまだ少ないため結論を出すには至っていない。

A. 研究目的

今日、輸血によりC型肝炎ウイルス（HCV）感染を起こす機会は、輸血された血液が、HCVスクリーニング検査で陽性となる前のウイルス血症の時期（ウィンドウ期）にあった場合である。核酸増幅検査（NAT）による血液スクリーニング体制下でのHCVのウィンドウ期は2～3日である。一般人がHCV感染後この短いウィンドウ期に献血をする確率は非常に低く、今日輸血用血液のHCV感染リスクはほとんどないと考えられている。

しかしながら、医療機関からの輸血HCV感染疑い報告数は毎年30～40例と全く減っていない。原因とされた血液の保管検体を高感度の個別NATで調べてみても、HCV RNAが陽性であった例はここ7年間ゼロである。また、疑われた献血者のその後の献血でも抗体は陽転しておらずわずかのウィンドウ期の可能性も完全に否定される例が半数を超える。残りの半数においては、その後の献血がまだ得られていないため最終結論は出ていないが、ウィンドウ期であった可能性は理論上非常に低い。感染したとされる患者の原疾患をみると、一般的な輸血患者の原疾患の分布に比べて、血液疾患等の割合が低く、骨折や泌尿器系等の外科系疾患の割合が高い。またそれらの症例が特定の医療機関に集中する傾向がある。報告を受けたどの例も入院時は未感染であったことが

確認されているので、医療機関での医療行為の中で感染した可能性が否定できない。なお、これらの感染疑い例は、輸血を行われていた症例であり、そのために血液センターに問い合わせがあったが、輸血が施行されていない例でも同様の侵襲の手技が施されているわけで、それらにおいても感染が起きているとすればさらに大きな問題である。

透析施設など肝炎ウイルスの感染リスクが高いとされている医療分野では、輸血を含めた医療手段とHCV感染の関連について実態調査が行われてきたが、その他の一般の診療科においてはそのような解析が行われたことはほとんどない。またHCV抗体検査は以前より、非特異陽性反応が多いことが知られており、実診療上問題となってきた。しかしながらその実態を診療科目、あるいは施された医療と関連付けて大規模に調査されたこともない。

この研究は、現在でも医療機関から報告される新たなHCV感染が、何らかの観血的な医療手段によって起きていないかどうか、さらにHCV抗体の偽陽性反応がどれほどそれに関わっているのかを、医療機関での全数調査によって明らかにしようとするものである。全数調査は、患者の入院治療前後のHCV抗体を非選択的に検査することによって、医療と関連したHCV感染がどのような規模で起きているか、その実態を明らかにすることである。実態の把握には

きわめて多くの症例を集めなければならないため、この調査研究は、そのような大規模な調査が必要となるかどうかを判断するための preliminary study と位置付けている。

B. 研究方法

- ・ まず研究に協力してくれる医療機関を探し出す。そしてできるだけ観血的な治療や検査を行う診療科を中心に医師の協力を得る。
- ・ 主治医が患者からインフォームドコンセント(資料1)を得る。
- ・ 入院患者のベースライン検体は、入院日の2週間前から入院後1週間までの間で採取されたものとする。
- ・ 退院後検体は、退院後2か月以上経過し、5か月までの間に採取されたものとする。退院後期間を置くのは、抗体が検出感度に達するまでの期間を考慮したものである。
- ・ HCV抗体検査は、検査法の統一のためすべて日赤中央血液研究所で Abbott Architect を用いて行う。
- ・ 実際には、事後検体について最初に抗体を検査し、陽性であった場合にベースライン検体を検査し、費用と仕事量の節減を図る。
- ・ 両者の HCV 抗体のデータを比較し、新規感染を把握する。
- ・ 4,000 人の患者の検査を目標とする。
- ・ 入院時検査で HCV 感染が判明した場合は、治療方針について専門医と協議する。
- ・ 入院後の新たな HCV 感染であることが判明した場合には、その原因を調査し、輸血を含めた今回の医療に関連したものであれば、生物由来製品感染等被害救済制度または医薬品等副作用被害救済制度等に基づいて治療を開始する。

〈倫理面への配慮〉

医療機関から日赤中央研究所へは、検体番号のみが記載された検体が送付されるため、日赤側では個人の同定はできない。ただし、患者背景として、性別、年代、疾患の大まかな分類についての情報を得る。医療機関側は、感染が判明した場合に本人への告知と必要な治療等のために個人と検体番号を連結する表を保持する。

C. 研究結果

● 陽転について

研究の手段が、医療機関での医療過誤を見つけ出す性格を帯びているため、なかなか協力医療機関を得ることができなかったが、平成30年に入って、某大規模病院の全面的な協力を得ることができた。平成30年5月より患者検体の収集を開始し、平成31年1月21日の時点で、ベースライン検体1008本、退院後検体482本が収集された。このうちベースラインと退院後検体のペアがそろっているものは399組である。

退院後検体482本のうち、462本が陰性、20本が陽性であった。複数の退院後検体が採取された患者が4人いたので、退院後陽性者は16人となる。これら16人のベースライン検体を検査すると15本が陽性で、治療開始時にすでにHCVに感染していたことがわかった。残る1人が入院時陰性であった。この1例は入院後に陽転した可能性がある。ベースライン検体を Architect で確認する必要があったが、この患者に限りそれが保存されていなかった。当該病院では Fujirebio Lumipulse Presto II で HCV 検査を行っており、0.6(陰性)であった。中央研究所で同患者の退院後検体を、同じ試薬を用いる Lumipulse G1200 で検査したところ同様に 0.5(陰性)であった。またこの検体をコスモバイオ社の line immunoassay 法 (INNO-LIA) で検査したところ陽性であった。ただしバンドの濃さから抗体価は低いものとも思われる。Architect にても S/CO は 4.81 と弱陽性であった。すなわち、この患者は入院時から HCV 抗体は陽性であるが極めて低い力価であったため、感度の高い Architect と line immunoassay では弱陽性であったが、Lumipulse では陰性になったものと考えられる。なお抗体陽性の退院後検体は、高感度 NAT ではすべて HCV RNA は陰性であった。総じて、これまでの 399 例の検討では、事後に陽転した事例は把握されていない。

● 入院患者の HCV 感染状況について

この調査にエントリーした患者数は入院時検体取得数と同じ1008人である。その内訳は、男性518人(51%)、女性490人(49%)、年齢は、60、70歳代が約4分の1ずつ、40、50歳代が8分の1ずつであった(図1)。診療科別では、消化器外科、整形外科、呼吸器外科、乳腺外科からのエントリーが多

い (図 2)。

退院後検体陽性者 16 人の年齢は 40 歳から 86 歳まで分布し、平均年齢は 72.4 歳、中央値は 76 歳と、15 人が 60 歳以上の高齢であった。

また、退院後検体での HCV 抗体陽性率は 4.0% (16/399) であったが、日本での、何らかの入院治療を受けるような患者の一般的な HCV 陽性率を示すものと思われる。

D. 考察

399 例の検討では、医療による HCV 抗体陽転例は捕まえていない。目標は 4000 例であり、399 例ではあまりにも少なく結論を出せる状況ではない。研究の意義に鑑み、研究期間終了後も、内部で引き続き調査を継続していく予定である。

E. 結論

399 例の入院時・退院後のペア検体の検査では、医療機関滞在中での HCV 感染の可能性のある例は見いだせなかった。ただし検討した症例数が非常に少ないので結論を出すには至らなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

図 1 年齢

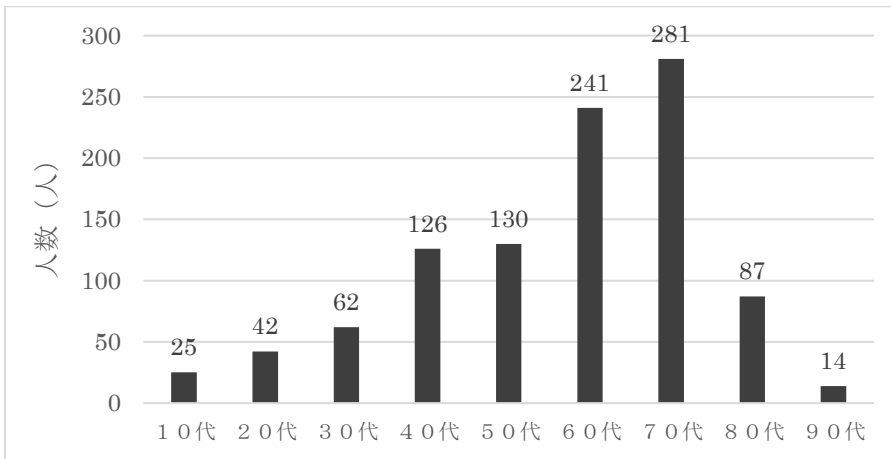
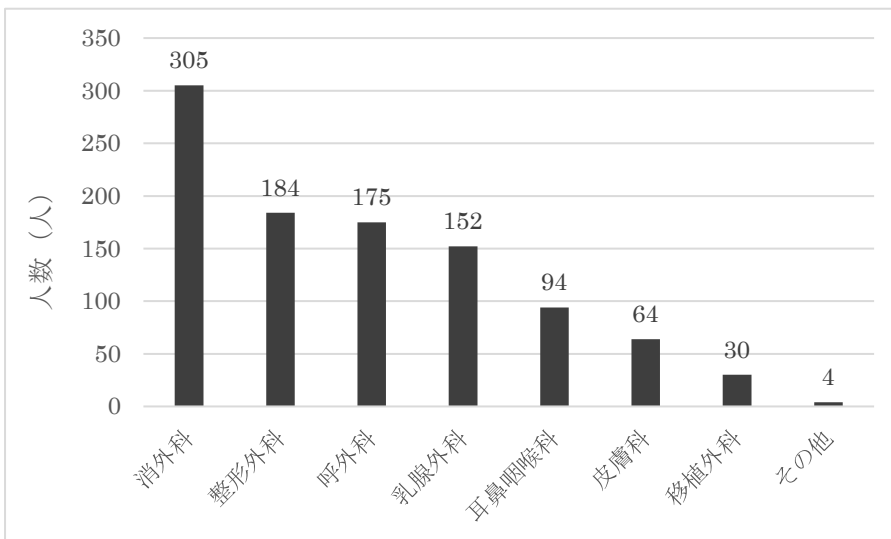


図 2 診療科



C 型肝炎ウイルス感染の実態調査研究へのご協力をお願い（案）

□1. 研究の目的について

C 型肝炎ウイルス（HCV）に感染し、適切な治療を受けずに放置すると、慢性 C 型肝炎の時期を経て、数十年後に肝硬変や肝不全、肝がんなどに至ることがあります。HCV に感染する経路としてはこれまで、HCV 感染者から採血された血液の輸血、感染者の血液から作られた血漿製剤の投与、HCV に汚染された注射器や注射液の使用、消毒の不完全な医療器具の再使用（使いまわし）、HCV に汚染された器具を用いた入れ墨や鍼治療などが知られていました。しかしこれらのいずれも、HCV の検査法の改善や衛生的な手順の導入などによって安全性は格段に高まり、現在の日本では一般集団における HCV の新規の感染はごくわずかになっています。しかし、依然として日本各地から次のような報告がされています。輸血後に HCV 抗体が検出され輸血による感染が疑われたが、輸血された血液に HCV が全く含まれていなかった例、また、極く少数ですが、輸血をしていないにもかかわらず、手術などの後に HCV 感染が疑われた例などです。この報告例の感染経路はいずれも解明されておりません。また、HCV 抗体検査の疑陽性反応によって感染例と疑われた報告の可能性もあると考えられます。国立感染症研究所のサーベイランス報告では、急性 C 型肝炎の感染経路の約 6 割は原因不明とされており、総じて、現時点では医療機関から報告される HCV 感染の実情や原因は不明です。

そこで、上記報告例の HCV 感染の現状とその原因を検討し、適切な HCV 検査の時期や手順を構築する目的で調査研究を計画しました。この調査研究は、入院患者さんの入院時と退院後に行う通常の検査に加えて HCV 抗体の検査を行い、新たな HCV 感染の有無とその頻度を調べ、対策を講じるための基礎資料とするものです。この研究計画に賛同いただいた施設を対象とし、平成 29、30 年度に輸血や検査・治療を受けた入院患者さんを対象としています。

□2. 研究方法、研究期間について

研究期間は平成 29 年度途中から平成 30 年度末までとします。

まず、入院時の一般採血の際に、今回の調査のために入院時一般検査の残りの血液か、または 2～3mL の血液を追加でいただき、それを保管します。次に、退院後 3 か月を過ぎた頃に外来を受診される場合は、同様に追加で採血をします。外来受診の日時は、退院時にお伝えします。

入院前後の血液を用いて HCV 抗体を検査します。HCV 抗体が入院時に陰性で退院 3 ヶ月後に陽性と判定された場合には、その間に HCV 抗体が上昇する何らかの原因（感染など）があった可能性があります。

退院 3 ヶ月後に HCV 抗体が陽性と判定され、かつ HCV に感染していることが分かった場合は、通常の治療が行われます。なお、何らかの理由で検査結果の再確認が必要となった場合には、再採血をお願いすることがあります。

あなたに関する情報のうち利用させていただくのは、性別、年齢、疾患名、受けられた主な検査・治療法であり、あなたの名前や生年月日、住所など個人を特定できる情報を知ることは一切ありません。

□3. 検査項目について

あなたの血液を用いて HCV に対する抗体を検査します。陽性であれば HCV に感染している可能性がありますので、ウイルス量やウイルスの型、また肝機能の検査をする場合があります。これらの検査は、一般の診療で行われている検査であり、その結果はあなたのカルテに記載され、今後の診療に役立てられます。あなた

自身の遺伝子を解析することは一切ありません。検査後に残った血液試料はこの研究の終了時までには廃棄されます。

□4. 検査で陽性となった場合について

入院時に HCV 抗体が陽性であることが分かった場合は、入院以前にあなたが HCV に感染していた可能性が高いので、主治医の先生にご相談いただき、詳しい検査や必要な治療を受けるようにしてください。

入院時に HCV 抗体が陰性で、退院後の検査で HCV 抗体が陽性となった場合にはその原因を調査し、今回の医療に関連したものであれば医薬品等副作用被害救済制度等に基づいて治療を開始します。現在、C 型肝炎は、効果的な抗ウイルス薬投与により 90%以上の方々が治癒しています。

□5. 個人情報の取扱いについて

提供していただいた血液には新たに検体番号を付与します。それには氏名、生年月日、住所などの、個人を特定できる情報は含まれません。どの患者さんがどの検体番号に当てはまるかを記載した対応表は、当該医療機関の主治医が厳重に保管します。この研究には、あなたが入院した医療機関のほかに広島大学と日本赤十字社が参加しますが、これら二施設は、この検体番号のみが付いた血液検体を用いて検査を行います。これら二施設の研究者は、採血された患者さんの性別、年齢、疾患名、受けられた主な検査・治療法、HCV 抗体検査の結果について情報を得ますが、それらがどの患者さんのデータなのか知ることは決してありません。これらの情報は研究終了後 5 年間保管されたのちに廃棄されます。医療機関の主治医は、診療の必要上、患者さんの抗体検査の結果を知る必要があります。

□6. 提供者にもたらされる利益および不利益について

HCV 抗体の検査を今まで受けたことのない人は、自身の HCV 感染の有無を知ることができます。HCV 感染が判明した場合には、早期に診断・治療を受けることができる利点があります。この研究の成果は、最終的に国民全体の HCV 感染の予防対策の立案に貢献するものと期待されます。

今回実施する採血は、医療機関で行われる一般的な検査用採血と同じですので、採血に伴う危険性はほとんどなく、また採血量も数 mL と極めてわずかです。

□7. 研究成果の開示と公表について

解析した結果については、希望される方にお知らせすることができます。また検査や結果についてご質問があれば、かかりつけの医療機関の外来担当医師が説明いたします。

あなたの協力によって得られた研究成果は、国への報告、学会発表や学術雑誌等で公に発表されることがありますが、個人が特定される形では公表しませんので、あなたのプライバシーを侵害する恐れはありません。

□8. 費用負担と謝金について

この研究に必要な費用をあなたが負担することはありません。しかし、退院 3 ヶ月後、今回の調査研究の検査のためだけに来院するという場合には、外来診療費と受診のための交通費などの支給はないことをご了承ください。

□9. 研究協力の決定と協力撤回の自由について

この説明文書をよくお読みになり、疑問の点は担当医師に何でもお聞きください。十分に内容を理解したうえで、あなたの自由意思に基づいて、研究に協力するかどうかを決めてください。この研究に協力しなかったことによりあなたが不利益を受けることは一切ありません。

また、一旦同意した場合であっても、いつでも同意を取り消すことができます。取り消すことによりあなたが不利益を受けることは一切ありません。ただし、検査データは通常の診療で必要とされるデータですので、診療録（カルテ）から削除することはできません。また、研究結果が報告や論文などで公表されたのちに同意取り消しのお申し出を受けた場合には、あなたのデータの削除にお応えすることはできません。

□10. 研究機関、研究責任者、問合せ連絡先について

この研究は、厚生労働科学研究国庫補助を受けた、肝炎等克服政策研究事業「肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究」の一環として行われるもので、次の三者がそれぞれの機関の許可を得て共同研究として遂行しております。

- ・日本赤十字社中央血液研究所 所長 佐竹正博（研究責任者）
- ・広島大学大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学 教授 田中純子（研究統括者）
- ・当該医療機関〇〇

本研究に関するお問い合わせ

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 所長 佐竹正博
〒135-8521 東京都江東区辰巳 2-1-67
電話番号：03-5534-7500
FAX 番号：03-5534-7516