

## 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 氏名 佐竹 正博

所属 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 20～40 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 1,716 例の検査を終え、38 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

血液検査を受けた人が HCV に感染していることが判明した場合、その原因としては過去に受けた輸血がまず挙げられるのが常であった。輸血用血液の HCV スクリーニングが開始される以前に輸血を受けた場合は、その可能性がある。しかしながら、全国的にスクリーニングが行われている現在、輸血による HCV 感染は極めてまれである。日本の血液センターで行われている現行の HCV スクリーニングは、化学発光法による HCV 抗体検査と、個別検体核酸増幅検査（NAT）による HCV ゲノムの検出である。この体制下で輸血により C 型肝炎ウイルス（HCV）感染を起こす機会は、血液ドナーが 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。個別検体 NAT の感度は、50% Limit of Detection (LOD) が 0.9IU/mL（約 2.4 コピー/mL）と極めて高感度であり、さらに末梢血中での HCV 増加速度が非常に早いことから、ウィンドウ期はわずかに 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 20～40 例と全く減っていない。2019 年には 24 例の疑い例が報告された。原因と推定された献血血液は個別検体 NAT で陰性であったか 20 本プール NAT で陰性であったかであるが、20 本プール NAT で検査されていた場合に、その保管検体を個別

NAT で調べてみても、HCV RNA が陽性であった例はここ 10 年間ゼロである。それでも、疑われた献血がウィンドウ期にあった可能性は否定しきれないが、そのような献血者の半数はその後献血しており、そこでは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することができる。残りの半数においては、その後の献血が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を伴う医療手技が施されているはずで、むしろそちらの方の数が圧倒的に多いと思われる。それらの症例においても同様に感染が起きているとすれば、医原性、あるいは院内感染として大きな問題となりうる。

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、あるいは非観血的であっても何らかの医療手段によって起きていないかどうかを、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、患者の入院治療の前と後の 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。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 との位置付けである。これは、先行する平成 28 年から 30 年までの先行研究をそのまま受け継ぎ、症例数を重ねるものである。

## B. 研究方法

- ・ 先行研究において、西日本の某大規模医療機関での研究遂行の契約を得ている。ここで研究に協力してくれる主に外科系の診療科を中心に医師の協力を得た。
- ・ 主治医が入院予定の患者からインフォームドコンセント（資料 1）を得る。
- ・ ベースライン検体を、入院日の 2 週間前から入院後 1 週間までの間に採取する。
- ・ 退院後検体は、退院後 2 カ月以上経過し、5 か月までの間に採取されたものとする。退院直前に感染した場合であっても、抗体が確実に陽転している最長の期間として 2 か月を置いて採血する。
- ・ HCV 抗体検査は、検査法によるばらつきをなくすため、すべて日本赤十字社中央血液研究所で Abbott Architect を用いて行う。退院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する。両者の HCV 抗体のデータを比較し、新規感染を把握する。
- ・ 入院時検査で HCV 感染が判明し、主治医側で治療あるいは観察の方針が決定していなかった場合は、主治医・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、可能な範囲でその原因を調査する。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。
- ・ 4,000 人の患者の検査を目標とする。

〈倫理面への配慮〉

調査に参加する患者への説明の文書とインフォームドコンセント用紙を添付した（資料 1）。

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と番号リストが送付されるため、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

平成 30 年に某大規模病院と共同研究契約を交わし、平成 30 年 5 月より患者検体の収集を開始した。収集の状況を図 1 に示す。平成 31 年度に入ってからやや収集のスピードが低下した。令和元年 11 月 30 日の時点で、収集された検体総数は、3,118 本（ベースライン検体 1,744 本、退院後検体 1,373 本）であるが、同一患者から採取されたものが 364 本あるため、患者数としては 1,716 人、有効な検体数は 2,754 本である。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 1,038 組である。

患者の内訳は、男性 898 人、女性 818 人とほぼ同数、年代は 60 歳代と 70 歳代で全体の 51% を占めていた（図 2）。診療科別では、消化器外科 36%、整形外科 18%、乳腺外科 13%、呼吸器外科 12%、耳鼻咽喉科 10% などとなっている。

退院後患者 1,716 人のうち、1,678 人が HCV 抗体陰性、38 人が陽性、陽性率は 2.2% であった。陽性者は男性 31 人、女性 7 人であった。陽性者の年齢分布を図 3 に示すが、60 歳以上の高齢者がほとんどであった。このうち 37 名はベースライン検体（入院時検体）でも陽性で、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、入院中の感染が疑われた。しかしながら、Architect、Fujirebio Lumipulse Presto II、同 Lumipulse G1200、line immunoassay 法（INNO-LIA）等で検査した結果、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、入院前後に用いた検査法の感度の違いによって乖離が生じたものと考えられた。総じて、これまでの 1,716 例の検討では、事後に陽転した事例は把握されていない。

HCV 抗体陽性数（率）を診療科別にみると、呼吸器外科、消化器外科の患者の陽性率がそれぞれ、4.2%（9/214）、3.5%（22/625）と高かった（図 4）。

#### **D. 考察**

1,716 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 4,000 例であるが、ほぼ中間の 1,716 例の結果では、少なくともこの医療機関においては入院加療に関連した HCV 感染が頻繁に起きている状況はないといえるであろう。1 例において検査法による結果の乖離がみられた。これは患者の HCV 診断と治療に大きな影響を及ぼすので、特に抗体価の低い場合は、再検や検査法を変えての精査などが必要であることを示している。1,716 名の入院患者での HCV 感染率は 2.2%であった。診療科は外科系に偏っているが、これは一般的な入院患者の HCV 陽性率を示すものであろう。また陽性率は男性で優位に高いが、これも国民全体での傾向に一致するものである。診療科別では、肝疾患患者を多く含む消化器外科において高いのはうなずけるが、呼吸器外科で高い理由は、単に高齢者が多いことだけが原因かどうかは不明である。

#### **E. 結論**

1,716 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まだ十分ではないので、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 検体収集状況 上；ベースライン検体 下；退院後検体

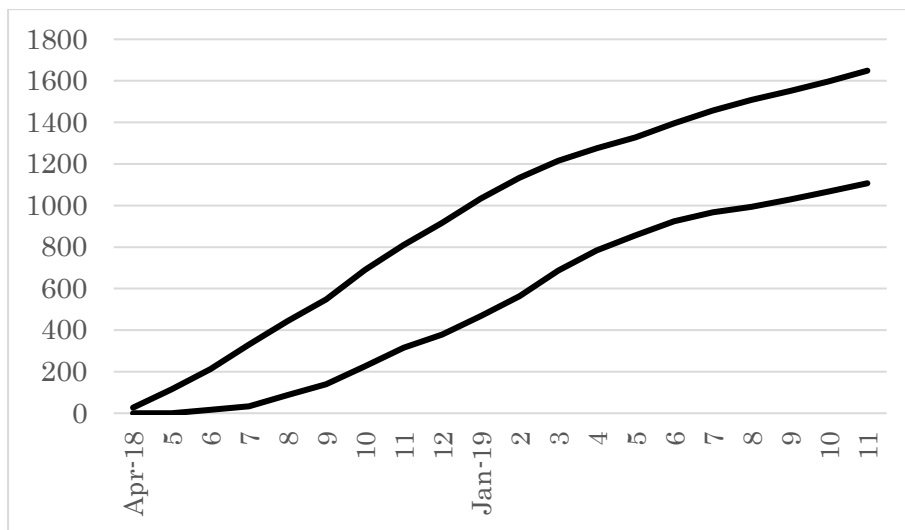


図2 患者年齢分布

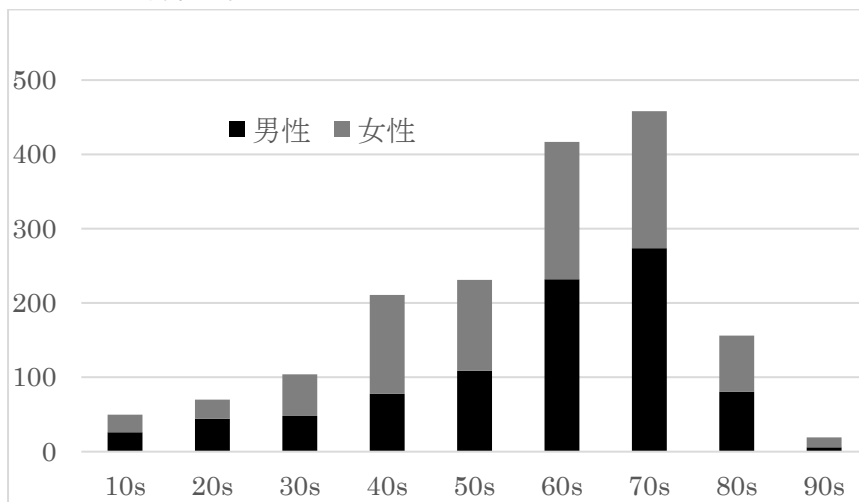


图3 HCV 抗体陽性者年齡分布

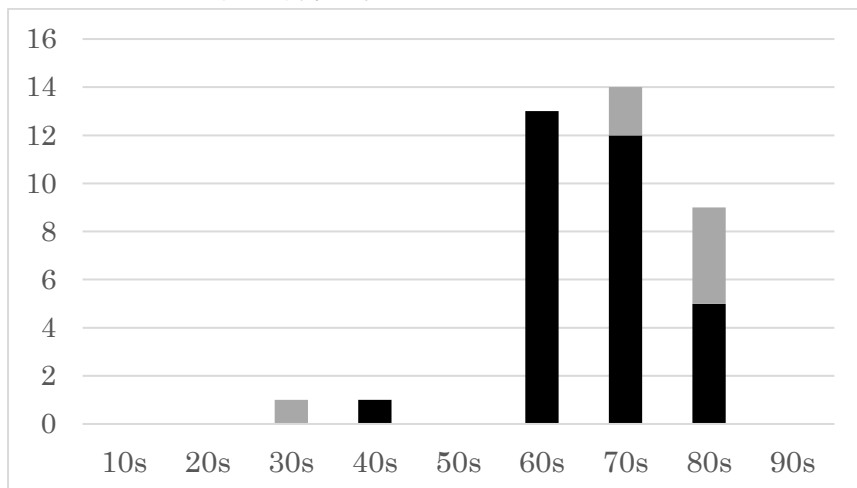
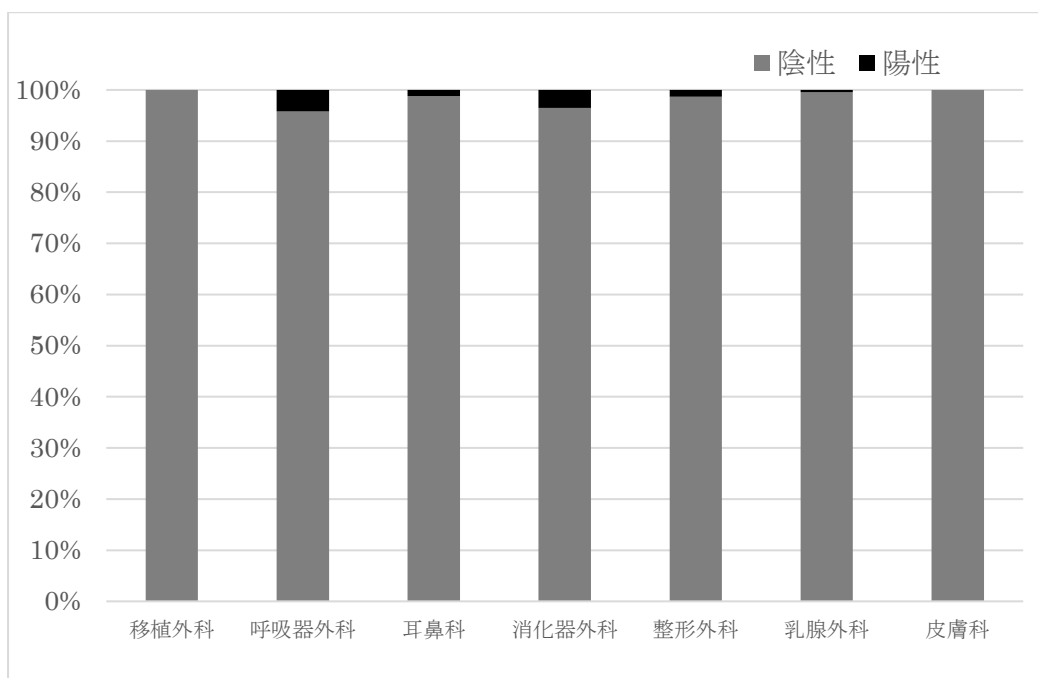


图4 診療科別 HCV 抗体陽性率



## 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