

医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査 （「献血者における B 型肝炎ウイルスの水平感染の頻度」を含む）

研究分担者 氏名 佐竹正博

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所長

研究要旨

【HCV】今日、輸血用血液の HCV に関する安全性は極めて高い。しかしながら、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。これらの例では、何らかの医療手技が HCV 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の検体を収集し、同一の方法で HCV 抗体検査を継続している。これまで 1,254 人の退院後の検査を終え、41 人の退院後陽性検体を見出したが、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。

【HBV】2014 年 7 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までの 4 年 9 か月の間に、複数回献血をした献血者の HBV 関連検査データをフォローし、期間内での新規感染の有無を調べた（過去から見た前方視的コホート調査）。その結果、HBV 感染リスクの高い行為をせず、肝炎の症状の自覚もなく、さらに HBV ワクチン接種もしていない人々の集団においては、20 歳代では男女それぞれ HBV 感染率は 10 万人年あたり約 7 件、10 歳代で 5～6 件、20 歳代以後は漸減すると推定された。日本人がすべてこの HBV-naïve の条件に当てはまるとすると、15 歳から 69 歳の年齢層の男女合わせて、1 年間に約 3 千人の新規 HBV 感染が起きていると推定された。

A. 研究目的

【HCV】

輸血による C 型肝炎ウイルス（HCV）感染は、第二次大戦後の C 型肝炎発症の大きな原因となり、感染患者を診た場合には、輸血歴の有無を尋ねることは、感染原因を探る上での必須の問診項目であった。しかしながら、HCV 抗体による輸血用血液のスクリーニングが開始されてからは、輸血後 C 型肝炎の発生は劇的に減少し、さらに 1999 年に HCV の核酸増幅検査（NAT）が導入されてからは極めてまれとなっている。2014 年からは核酸増幅検査もミニプール検査から個別検体検査に移行し、その感度はほぼ究極のレベルとなった。また、これにより HCV のウィンドウ期も 2、3 日と極めて短くなり、この空白期間に献血をする確率も極めて低いものである。HCV 抗体と高感度の NAT によるスクリーニングの導入された地域では輸血後 HCV 感染はほぼ撲滅されたという主張は、今日全世界的にコンセンサスが得られている。

しかるに日本においては、臨床現場において新た

に C 型肝炎が見つかる、まず輸血による感染が疑われ、日本赤十字社血液事業本部（日赤）に副作用として報告されることが多い。その件数は 1 年に 20～40 件にのぼる。このような場合日赤では、原因とされた輸血用血液の保管検体を用いて、再度 NAT を施行するが、2013 年以降保管検体で HCV-NAT が陽性となった事例はない。すなわち輸血後 HCV 感染を裏付ける結果の出た例は皆無である。しかしながら、副作用報告例で輸血後に感染マーカーが陽転しているのは間違いなく、治療中のどこかの時点で、輸血以外の何らかの原因により感染がおこったものと考えられる。ここで、入院中の何らかの検査・治療手技によって HCV が感染した可能性が出てくる（医原性感染）。これらの例は、輸血をしているために輸血が原因ではないかと疑われたわけであるが、検査や治療手技が原因であるならば、輸血をせずにそれらの手技を施した例はずっと多いはずで、医原性感染はもっと大規模に起きている可能性が出てくる。

この研究は、参加医療機関において、患者の入院

時と退院後の HCV 抗体を調べ、医療に関連した HCV 感染が実際に起こっているかどうかを調べるものである。そのスケールは未知であり、さらに大規模な実態調査が必要かどうかを見極めるための前調査と位置付けている。

【HBV】

B 型肝炎の感染予防対策を立案するに際して、正確な HBV 感染者の数を把握することが重要であることは言うまでもない。特に HBV の新規感染の実態把握は必須の事項となる。新規感染は、医療機関での肝炎発症者の把握、住民健診や職場検診でのコホート調査、それから献血者のコホート調査などによって得ることができる。特に献血は日本では年間約 500 万という膨大な数を受け入れており、その中には頻回献血者が多く含まれる。頻回献血者集団を一定期間フォローすることにより、人年あたりの新規感染を把握することが可能である。これを人口に乗じて日本全体での新規感染数を推定することができる。

献血者は問診等によりあらかじめスクリーニングされるため、感染の自覚のないバイアスのかかった集団であるが、自覚のない感染者は新たな感染源となるリスクが高いため、その集団での新規感染の実態を知ること自体も大きな意味を持つ。

B. 研究方法

【HCV】

- ・西日本のある大規模医療機関がこの研究に参加している。その医療機関内ですべての献血者の血液検査を行う診療科の協力を得ることができた。
- ・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。
- ・患者の入院日の 2 週間前から入院後 1 週間までの間で採取された血液検体をそのベースライン検体とする。
- ・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、まず退院後検体について抗体を検査し、陽性であった場合にベースライン検体を同じ方法で検査し、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、それがまだ医師のコンサルトを得ていない場合は、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、疾患の大き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。研究計画は参加当該医療機関倫理委員会と、日本赤十字社研究倫理委員会で承認されている。

【HBV】

- ・2014 年 7 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までの 4 年 9 か月の間に複数回献血をしている人を対象とした、過去から見た前方視的コホート調査である。この間、日本赤十字社の血液スクリーニングは、富士レビオ社の CLEIA による血清学的検査と、グリフォルス社の個別 NAT（核酸増幅検査）スクリーニング（パンサー・エリート）で一定している。なお、日本での献血者の年齢は 16 歳から 69 歳までである。
- ・献血会場においては医師による問診が行われ、次の事項に該当する人は献血ができない。肝炎の既往のある人、肝炎を疑わせるような症状を自覚したことのある人、過去 6 か月以内に肝炎ウイルスに感染する可能性のある行為をした人（新しいセックスパートナーと性交渉があった、非衛生的な鍼治療、入れ墨、ピアス穴あけ等）。したがって、このスタディで捕捉される感染者

は、感染リスク行為の自覚のない無症候感染者ということになる。

- ・その中でエントリー対象としたのは、検査データ上 HBV 感染既往の可能性の全くない人々、すなわち、HBV NAT 陰性、かつ HBsAg 陰性、かつ HBcAb 陰性、かつ HBsAb 陰性の人とした。HBsAb 陰性を含めたのは、HBV ワクチン接種者を除外するためである。これらの献血者の HBV 関連検査データをフォローし、期間内での新規感染の有無を調べた。新規感染の定義は、HBV NAT 陽性、または HBsAg 陽性、または HBcAb/HBsAb 同時陽性とした。HBcAb 単独陽転も理論上新規感染となりうるが、HBcAb 検査は今日でも非特異反応が珍しくなく、それを除外するために、HBsAb が同時に陽転する場合を新規感染とした。

〈倫理面への配慮〉

献血者のデータとしては、前記の HBV 関連マーカーと、献血者の ID 番号、生年月日、年齢、性別、献血日のみを扱う。ID はそれぞれのデータの紐づけのために用い、個人の同定を行うためのものではない。総じて、献血者に何ら負担を負わせることはなく、扱う HBV 関連情報も個人とは連結されない。研究計画は日本赤十字社研究倫理委員会承認されている。

C. 研究結果

【HCV】

2018 年 5 月 8 日から、2021 年 1 月 13 日までの間に収集された検体は、ベースライン検体 2040 本、退院後検体 1575 本である。一人の患者から複数回採血した例があるので、患者数にすると、ベースライン検体は 1920 人分、退院後検体は 1254 人分、両者そろっているのは 1177 人である。2020 年は新型コロナウイルスの感染拡大により、当該医療機関での入院加療患者の減少があり、検体の収集が進まなかった。

この医療機関では 16 の診療科の協力を得ているが、退院後検体については、移植外科、呼吸器外科、耳鼻咽喉科、消化器外科、整形外科、乳腺外科、皮膚科などから多くの検体を得ることができた。男女比は、男性 644 人 (51.4%)、女性 610 人 (48.6%) であった (表 1)。その年齢分布を図 1 に示すが、予

想されるように 60 歳代、70 歳代の患者で過半数を占めている。

退院後検体のある 1254 人のうち、HCV 抗体が陽性であったのは 41 人 (男性 33 人 5.1%、女性 8 人 1.3%) で、有意に男性に多く、また高齢者に多い (図 2)。これら 41 人すべてがベースライン検体も HCV 抗体陽性であった。ベースライン検体が医療機関の検査で陰性と報告された患者が一人いたが、中央研究所で測定すると陽性であり、使用する検査法の感度の違いにより陽転と見間違える例であった。総じて、対象となった 1254 人の中で、入院加療中に HCV 抗体が陽転した例はない。

この医療機関で入院治療した対象患者の HCV 抗体陽性率は 3.3% (41/1254) であった。その診療科別の陽性数、陽性率を表 2、図 3 に示す。

【HBV】

観察期間にエントリーした献血者は、男性 2,274,055 人、女性 1,060,028 人、合計 3,334,083 人であった (表 3)。このうち、NAT のみの陽転化が 79 人、NAT+HBsAg の陽転化が 63 人、NAT+HBsAg+HBcAb の陽転化が 52 人であった (表 3)。これら 3 者は新規感染者である。HBsAg 単独陽転化が 952 人いたが、これはすべて NAT 陰性で、HBsAg 非特異反応とみなした。ただしここには HBsAg 抑制試験の結果は含まれていない。HBcAb 陽転化は 938 人おり、理論上は感染後の状態とみなせるが、この中に HBsAb が陰性で HBcAb の抗体価が 1.0 と 2.0 を示す弱陽性がそれぞれ 504 人、117 人いる (表 4)。これらの抗体価の分布を年齢別にみると、どの年代でも 1.0 と 2.0 が高い頻度を示して全く同じパターンを示しており (図省略)、これらが HBcAb の非特異反応であることを強く示唆している。したがってここでは、HBsAb 陽転を伴わない HBcAb 単独陽転者 801 人を除いて、HBs 抗体も同時に陽転した 137 人だけを真の感染とした (表 4)。総じて、新規感染者を合計 331 人 (79+63+52+137) とした (表 3)。ただし HBcAb 単独弱陽性者の中に、実際に HBV に感染したがごく弱い HBcAb の免疫応答を起こし、検査で陽性とならないような HBsAb 産生に終わったような例が含まれる可能性はある。

69 歳まで 10 歳ごとの新規感染率を男女別に人数比で示したのが粗陽性率 (表 3、図 4) である。予想

されるように、20歳代が男女とも最も新規感染率が高く、10、30歳代がそれに続く。30歳代以後年齢を加えるにしたがってその頻度は低下する。どの年代でも男性が女性より高い感染率を示し、男女差は40、50歳代で大きくなる。さらに、各献血者の観察日数を総和し、10万観察人年あたりの新規感染率を出したのが図5である。人数比による粗陽性率とほぼ同じ傾向を示したが、10歳代の男性の新規感染率が20代のそれとほぼ同じレベルとなる。

次に、各年代の日本の人口を厚労省資料より抽出し、それに10万人年あたりの感染率を乗じて、各年代の1年間の新規感染数を推定したものが図6である。新規感染数は全国で1年間に3,149人と見積もられた。20歳代で最も多く、以後加齢とともに漸減している。なお人口統計資料においては5歳区切りの数値を利用したため、献血で得られる16～19歳の感染率を15～19歳人口にそのまま当てはめて、15歳からの感染数とした。

D. 考察

【HCV】

目的とする医療関連HCV感染を捉えるには、退院後の感染をまず見つけ出し、陽性であればベースライン検査（入院時検査）でも陽性であったかどうかを見ることが最も効率的である。退院後検体のある1254人中、陽性例は41例あったが、これらの患者は入院時に既に感染していた。すなわち、今回の入院加療に関連したと思われる新規HCV感染例はこれまで見つかっていない。これは、医原性感染がそもそもまれであるためであろうが、この研究の目標とする患者数は4000人であり、症例数がまだ不十分であることと、この研究に参加している医療機関が、医原性感染に対して厳重な対策を立てていることなども考慮に入れなければならない。あと1年の研究期間があるので、そこで更なる研究への参加を募る予定である。

西日本のこの参加施設のある地域で、肝炎以外の病態を理由に医療機関を受診する人々における、HCV罹患率は3.3%（男性5.1%、女性1.3%）であった。これは臨床の実態に近い数であると思われる。ノミネートされた患者においては、60～70代の男性が半分以上を占めていることも影響しているだろう。

【HBV】

HBV陽転者を見出すというコホート研究の目的からすれば、4年9か月という観察期間はやや短く、本来ならば10年ほど欲しいところである。しかしながら2014年以前は20本プールのNATが施行されており、2019年4月からは、血清学検査が富士レピオ社CLEIAからアボット社のCLIA（アーキテクト）に代わっており、一定の検査精度の下でのデータを収集するためには、4年9か月のスタディ期間とせざるを得なかった。

陽転数は、NAT only、NAT+HBsAg、NAT+HBsAg+HBcAbの順に少なくなり、これはHBV急性感染期のそれぞれの時期の長さと同関するものである。さらに時間が経つとNATやHBsAgが消えてHBcAbのみが残る治癒の時期に入るが、前述のようにHBcAbの反応には依然として非特異反応が含まれるために、治癒すればほとんどの場合同時に産生されるHBsAbも同時に陽転した例のみ感染例とした。これが数としては最も多く、またこのステージの比較上の長さを示すものであろう。

新規感染率は、人数比でも10万人年あたり発生数でも、20歳代が最も高い。その理由としては、このスタディでは何も示していないが、性交渉によるものが多いと推定される。次に多いのが10歳代で、これも性交渉が大きくかわるであろう。どの年代でも男性が女性よりも高い感染率を示す。加齢に伴って新規感染は少なくなるが、60歳代の女性でわずかに上昇気味なのが注目される。これはHCV感染においてもみられる現象で、証左はないが、この年齢女性での、化粧などに関連した何らかの観血的な施術による感染ではないかと思われる。

これらのデータを解釈する際に注意しなければならないのは、これら献血者はすべて問診によるスクリーニングを受けていることである。すべての献血者が問診に正確に答えているかどうかは不明であるが、それら問診項目にあるリスクに該当しない人々のみが献血をしていると仮定すると、ここで得られた新規感染数・感染率は、肝炎の既往がなく、過去6か月以内にHBVに感染するようなリスク行為が全くなく、肝炎と思われるような症状の自覚もなく、さらにHBVワクチンの接種もしていない人々のデータであるということである。そのような集団においてもこれだけの感染が起きていることは、HBVが、特

に感染リスクの認められている行為を行っていない通常の生活の間でも、感染を起こす場合があることを示唆している。日本の各年代の人口で、どれだけワクチン接種を受けているか、また HBV 肝炎の既往があるかは不明であり、ここで算出された 15 歳から 69 歳までの 1 年間の新規感染の期待値(3 千人余り)は、最も多く見積もった場合の数とすべきであろう。

E. 結論

【HCV】

入院加療に関連したと思われる HCV 感染は、1254 人の退院患者集団においては認められなかった。症例数がまだ十分ではなく、さらに症例数を積み上げる必要がある。

【HBV】

HBV 感染リスクの高い行為をせず、肝炎の症状の自覚もなく、さらに HBV ワクチン接種もしていない人々の集団においては、20 歳代では男女とも HBV 感染率は 10 万人年あたり約 7 件、10 歳代で 5~6 件、20 歳代以後は漸減すると推定される。日本人が既知の HBV 感染リスクに曝されていないと仮定とすると、15 歳から 69 歳の年齢層で 1 年間に約 3 千人の新規 HBV 感染が起きると推定される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 退院後調査症例情報

	人数		人数	計	(%)
男性	644	女性	610	1254	
移植外科	33	移植外科	21	54	(4.3%)
感染	0	感染	0	0	(0.0%)
救急集中治療科	0	救急集中治療科	0	0	(0.0%)
顎・口腔外科	0	顎・口腔外科	1	1	(0.1%)
形成外科	0	形成外科	1	1	(0.1%)
呼外科	130	呼外科	59	189	(15.1%)
呼内科	1	呼内科	0	1	(0.1%)
産科婦人科	-	産科婦人科	0	0	(0.0%)
耳鼻咽喉科	61	耳鼻咽喉科	62	123	(9.8%)
小児科	0	小児科	1	1	(0.1%)
消外科	294	消外科	176	470	(37.5%)
消代謝	0	消代謝	0	0	(0.0%)
腎臓内科	1	腎臓内科	0	1	(0.1%)
整形外科	89	整形外科	82	171	(13.6%)
乳腺外科	0	乳腺外科	174	174	(13.9%)
皮膚科	35	皮膚科	33	68	(5.4%)

表 2 HCV 抗体陽性者

	人数		人数	計	(%)
男性	33 (80.5%)	女性	8 (19.5%)	41	
呼外科	8	呼外科	1	9	(22.0%)
耳鼻咽喉科	1	耳鼻咽喉科	1	2	(4.9%)
消外科	20	消外科	4	24	(58.5%)
整形外科	3	整形外科	1	4	(9.8%)
乳腺外科	0	乳腺外科	1	1	(2.4%)
皮膚科	1	皮膚科	0	1	(2.4%)

表3 新規 HBV 感染者と陽転率

年代	16-19	20-	30-	40-	50-	60-
NAT (79) NAT+sAg (63) NAT+sAg+cAb (52)	19	58	42	41	28	6
HBcAb+ かつ HBsAb+ (137)	12	40	39	29	14	3
男	20	65	63	59	39	7
女	11	33	18	11	3	2
感染者合計 (331) A	31	98	81	70	42	9
観察者合計 B (3,334,083)	308,605	605,857	672,623	934,912	620,091	191,995
粗陽性率 (A/B)	0.0100%	0.0162%	0.0120%	0.0075%	0.0068%	0.0047%
総観察日数	201231389	497038142	622709192	914020410	601287972	173155341
感染/10 万人年	5.62	7.2	4.75	2.8	2.55	1.9
人口 ×10 万	58	126	143	185	162	162
感染数期待値 (/年)	326	907	679	517	413	307
					合計	3149

表4 HBcAb 陽転者と HBsAb

HBcAb titer	HBsAb +	HBsAb -
1.0 -	26	504
2.0 -	4	117
3.0 -	5	37
4.0 -	4	29
5.0 - 9.9	17	43
10.0 -	81	71
Total	137	801

図1 退院後検体・年代分布

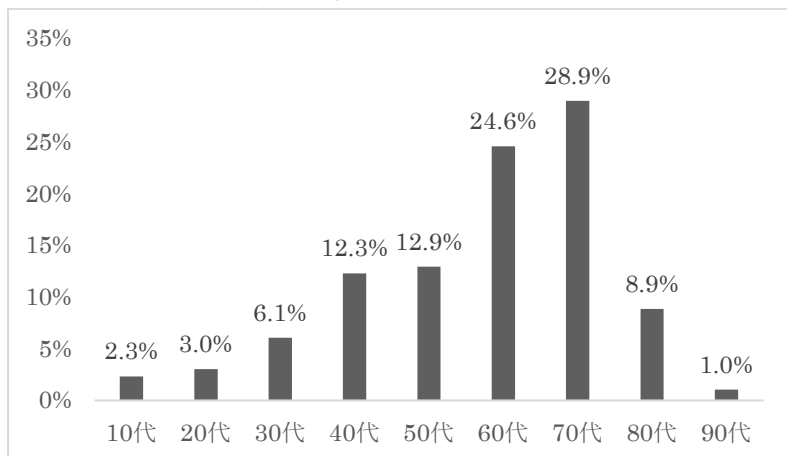


図2 年代別陽性率（退院後）

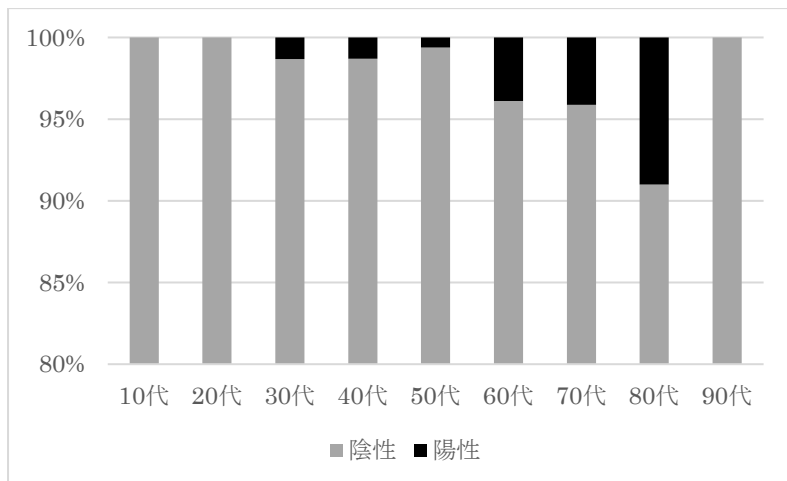


図3 診療科別陽性率（退院後）

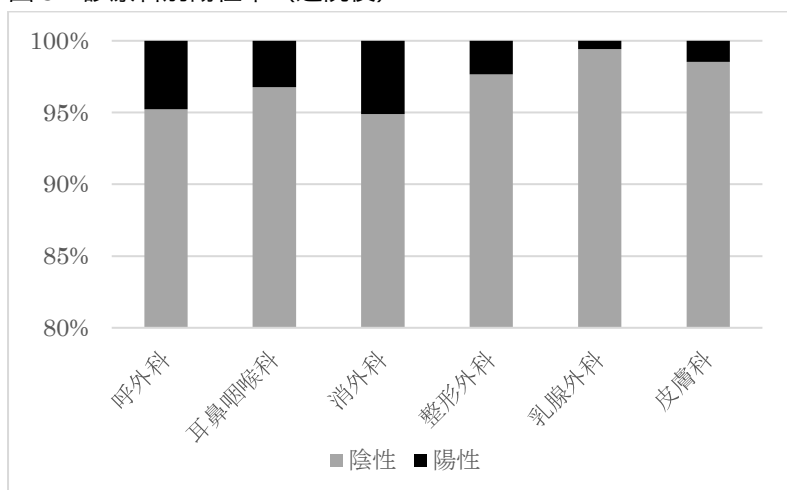


図4 粗陽転率（人数%）

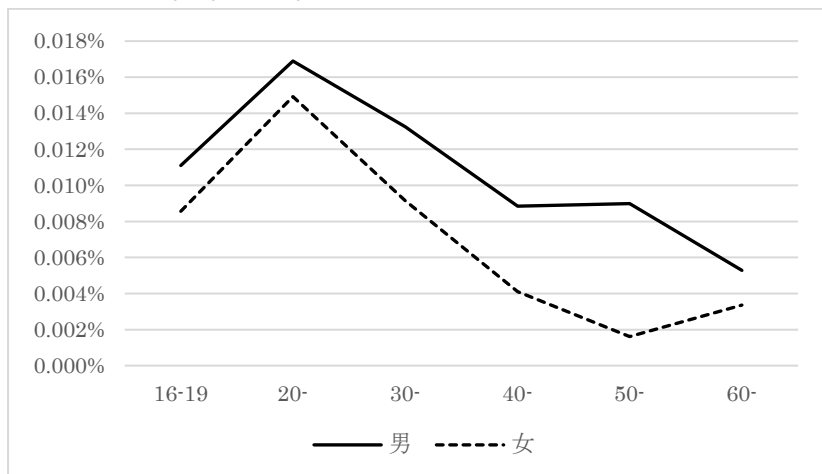


図5 新規感染/10万人年（縦軸 人、横軸 年代）

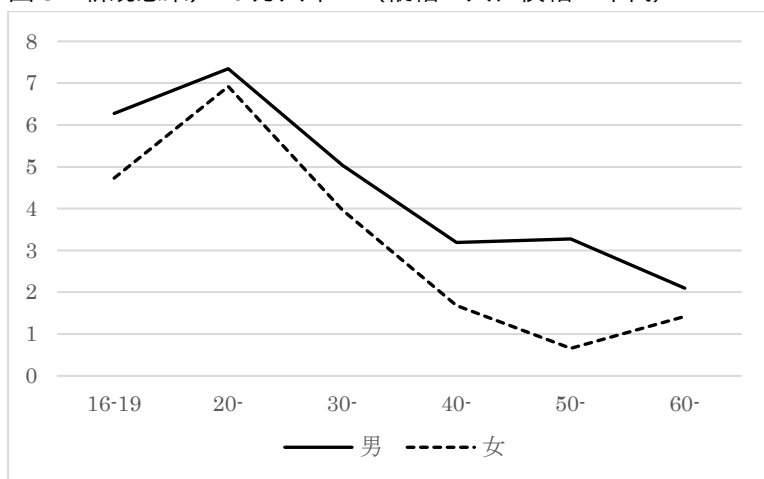


図6 日本での1年間の新規HBV感染の期待値（縦軸 人、横軸 年代）

