

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 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 抗体を検査した。1254 人の入院治療患者を調査した結果、医療に関連した HCV 感染は認められず (95%CI: 0 - 0.29%)、日本では医療に関連する HCV 感染はまれであることが示された。いっぽう、検査法の感度の違いにより、感染の有無の判定に齟齬が生じている可能性が示された。医療に関連した HCV 感染に関する大規模調査は、当面必要ないと考えられたが、院内感染対策などがあまり徹底していない中小規模医療機関での調査が望まれる。

【HBV】 2014 年 7 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までの 4 年 9 か月間、複数回献血者の 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の HBV 新規感染率は、10 万人年あたり 10 歳台で約 11 件、20 歳代では約 14 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 HBV 新規感染が起きていると推定された。

A. 研究目的

【HCV】

HCV 抗体による輸血用血液のスクリーニングは 1989 年に開始され、その後輸血後 C 型肝炎の発生は劇的に減少した。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た。更に、2014 年からは NAT もミニブ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。これにより HCV のウィンドウ期は 3 日程度と極めて短くなり、この空白期間に献血がなされる確率は極めて低いといえる。全世界的には、HCV 抗体と高感度の NAT によるスクリーニングの導入によって、輸血後 HCV 感染はほぼ撲滅されたというコンセンサスが得られている。

しかるに日本においては、日本赤十字社血液事業本部 (日赤) に輸血後 C 型肝炎疑いとして年に 20~40 件が報告されている。しかしながらそれらの輸血は、高感度の個別 NAT (50%LOD ; 2.0 IU/mL) が陰性の血液が使用されており、HCV が混入している確率は極めて低い。このため、患者の輸血前検査が抗

体陰性で、輸血後に抗体が確実に陽性となった例では、その間のどこかの時点で、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。このようなことがどれほどの規模で起こっているかは全く未知であり、さらに大規模な実態調査が必要かどうかを見極めることがこの研究の目的である。

【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ている。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、感染リスクのある者や発症した自覚のある人は排除されるため、バイアスのかかった集団である。しかしながら、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

【入院前後の HCV 抗体検査】

- ・ 西日本のある大規模医療機関がこの研究に参加した。
- ・ 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ベースライン検体とする。
- ・ 抗体が検出感度に達するまでの期間を考慮し、退院後2カ月以上経過し、5か月までの間に採取された検体を退院後検体とする。
- ・ 検体はすべて日本赤十字社中央血液研究所に送り、Abbott Architect を用いて HCV 抗体検査を行う。
- ・ 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調べる。
- ・ 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。

〈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を送付されるため、日赤側では個人の同定はできない。患者の性別、年代、疾患の大きな分類についての情報を得る。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。

【輸血後 HCV 感染疑い報告の現状の調査】

2015 年から 2020 年までの期間で、日本赤十字社に報告された、輸血後 HCV 感染疑い報告の現状を調査する。ドナーのフォロー調査により、完全に輸血感染が否定される例がどのくらいあるかを調べる。

【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、日本で献血のできる年齢域は 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 陰性の人である。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で承認されている。

C. 研究結果

【HCV】

2018 年 5 月 8 日から、2021 年 11 月 4 日までの間に収集された検体は、ベースライン検体 2,190 本、退院後検体 1,583 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 2,069 人分、退院後検体は 1,254 人分、両者そろっているのは 1,182 人である。2020 年に入ると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と医療体制の変化があり、検体を収集することがほとんどできなくなり、目標とした 4,000 人に及ばなかった（達成率 31%）。

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、消化器外科、呼吸器外科、乳腺外科、整形外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、移植外科などから多くの検体を得ることができた（表 1）。男女比は、男性 645 人（51.4%）、女性 609 人（48.6%）であった。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。この中に、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判定される恐れのある例であった。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かった。

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。消化器外科と呼吸器外科の患者で HCV 抗体陽性率が高かった。

【輸血後 HCV 感染疑い報告の現状の調査】

次に、2015 年から 2020 年までの 6 年間に、日赤に報告された輸血後 HCV 感染疑い例を調査した。報告は 6 年間に 134 例にのぼった。輸血された血液製剤数は患者一人あたり平均約 9 本で、9 人のドナーからの血液を輸血されたことになる。輸血血液の NAT が陰性であっても、理論的には、そのドナーが NAT のウィンドウ期にあった可能性がわずかながら残る。そこで、そのドナーを当該献血後一定の期間をおいて再検をし、そこで HCV に感染していないことが証明できれば（HCV 抗体陰性）、ウィンドウ期の献血ではなかったことが示される。すなわちその感染例が、輸血による HCV 感染ではなかったことが確立される。このようにして、輸血された血液のすべてのドナーの事後調査が終了した患者は 62 例（62/134、46%）で、全員 HCV マーカーの陽転はなかった。すなわち、これら 62 例については輸血による HCV 感染は完全に否定される。このうち、何らかの侵襲的手技を施された患者は 29 例、内視鏡を受けた患者が 9 例、透析患者が 2 例であった。62 例の基礎疾患を下に示す。

悪性新生物	17
消化器系	20
循環器系	10
骨折	6
血液疾患	3
呼吸器系	2
筋骨格系	3
その他	1
計	62 例

いっぽう、関与した血液ドナーのうち一人でも調査が未了であれば、その症例については輸血感染の最終判定は保留となる。そのような例は 44 例ある。これらの例でもドナー数としては約 80%が調査済みで、いずれも HCV の陽転はない。

輸血前検査が陽性であったり、輸血後の陽性反応が非特異反応であったなどの理由で、疑い報告が取り下げられた例が 20 例あった。その他、輸血前も

HCV 抗体陽性であったが、輸血により重感染が疑われる例などが 8 例ある。

【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 陰性であり、HBsAg の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転率 (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。人数比による粗陽転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、献血可能年齢域の各年代の 1 年間の新規感染数を推定したものが図 6 である。10 歳代から 60 歳代までの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、1,300 例余りの調査では陽転例を捉まえないと考えられる。また、この研究に参加した医療機関が、医原性感染に対して厳重な対策をとっていることなども考慮に入れなければならない。院内感染対策などがあまり徹底していない中小規模医療機関での調査が望まれる。

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ビオ社 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る。

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 歳台で、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場でも、感染が起きてい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】

- ・ COVID-19 の感染拡大により、検体の収集が困難になったことから、2021 年 10 月で研究を中止した。
- ・ 1254 人の入院治療患者の調査では、医療に関連した HCV 感染は認められなかった (95%CI :

0 - 0.29%)。

- ・ 日本では医療に関連する HCV 感染はまれであることが示された。
- ・ いっぽう、検査法の感度の違いにより、感染の有無の判定に齟齬が生じている可能性が示された。
- ・ 医療に関連した HCV 感染に関する大規模調査は、当面必要ないと考えられた。
- ・ 院内感染対策などがあまり徹底していない中小規模医療機関での調査が望まれる。

【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 歳台で 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. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

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	62	耳鼻咽喉科	62	124	(9.9%)
小児科	0	小児科	0	1	(0.1%)
消外科	296	消外科	179	475	(37.9%)
消代謝	0	消代謝	1	0	(0.1%)
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	173	173	(13.8%)
皮膚科	33	皮膚科	30	63	(5.0%)

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

图1 退院後検体・年代分布

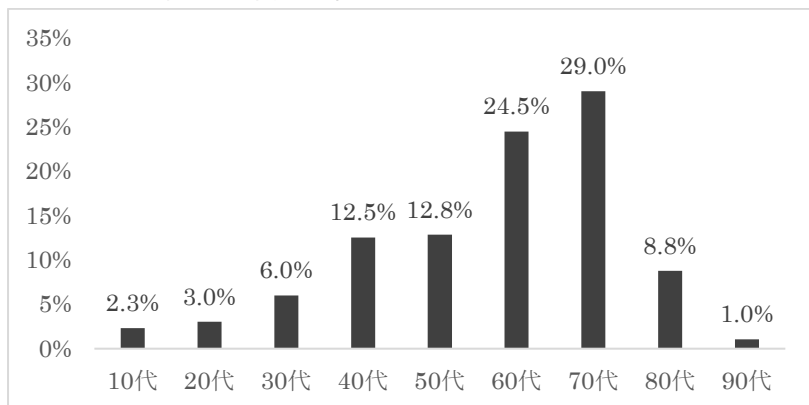


图2 年代別陽性率 (退院後)

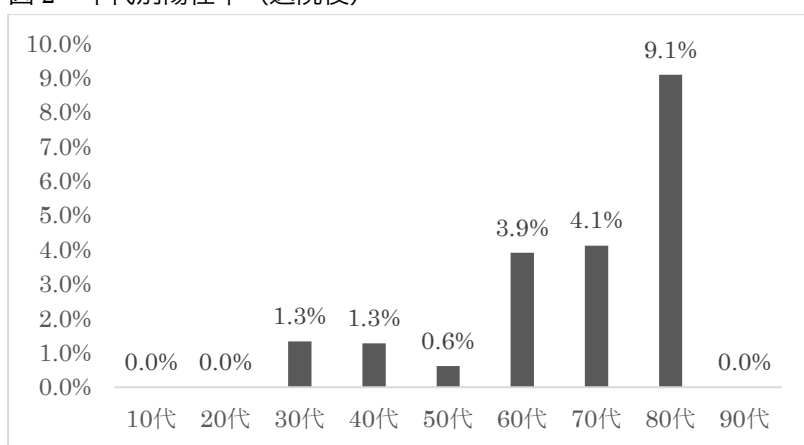


图3 診療科別陽性率 (退院後) (黒色；HCVAb 陽性、灰色；HCVAb 陰性)

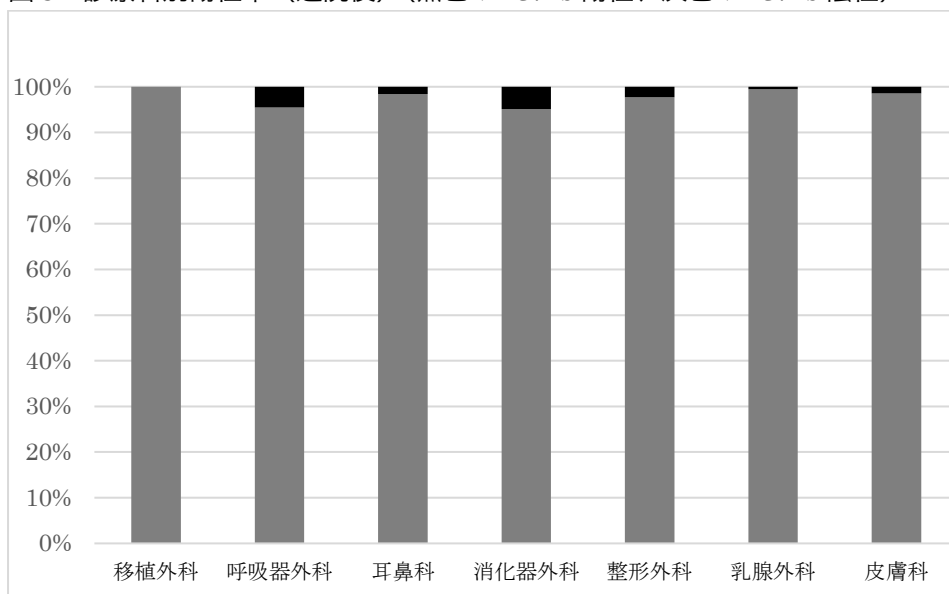


図4 粗陽転率（人数%）

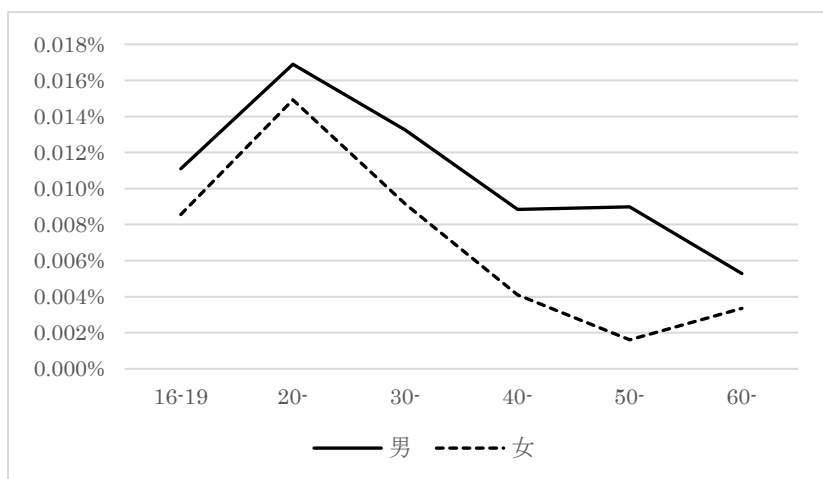


図5 新規感染／10万人年（縦軸 人、横軸 年代）

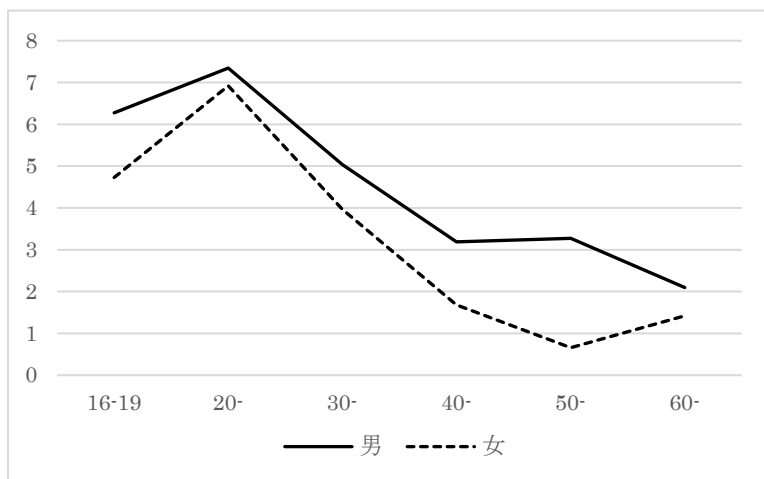


図6 日本での1年間の新規HBV感染の期待値（縦軸 人、横軸 年代）

