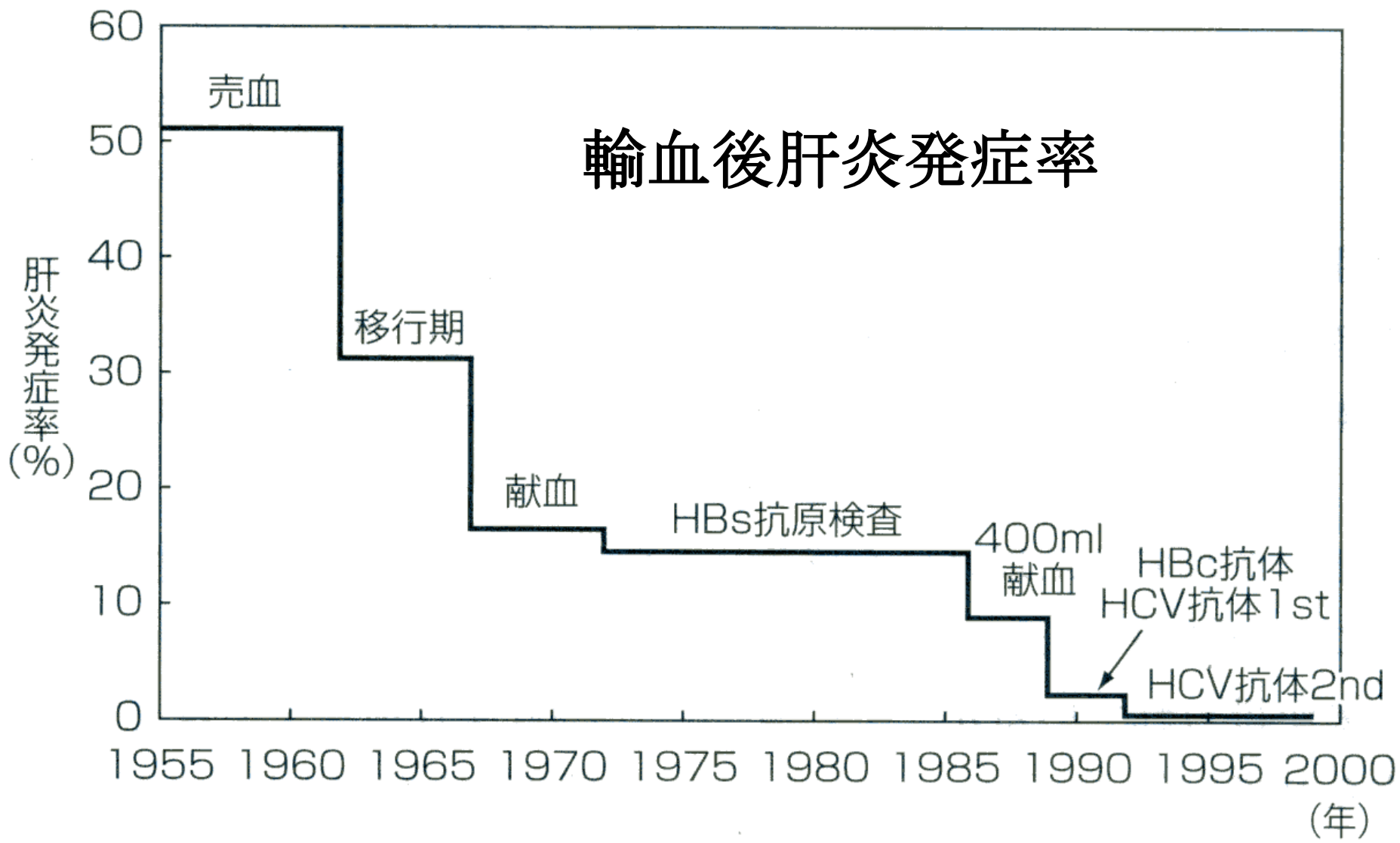


# 輸血後HBV感染事例とその対策

香川県赤十字血液センター

所長 本田豊彦

2013年9月30日



図．日本の輸血後肝炎発症率年次別推移

# 肝炎ウイルスと感染経路

## 1) 経口感染

HAVとHEVで、急性肝炎を起こし、慢性化はしない。

## 2) 血液・体液による感染

HBVとHCVで、慢性肝炎・肝硬変・肝癌の原因となる。

# 輸血によるHBV感染経路

- 1 急性B型肝炎のウィンドウ期の献血者からの感染
- 2 HBV既感染者 (Occult HBV Carrier) からの感染

# 急性B型肝炎ウィンドウ期の事例

## 事例1

# 症例 30歳代男性

複数回献血者で、今回の献血時に、HBs抗原陽転化とALT高値を指摘され、献血翌日に入院加療となった。

献血当日は体調良好との問診回答であったが、献血翌日には全身倦怠感あり。

## 献血時検査結果

HBs抗原陽性、HBc抗体陽性

ALT 4038 IU/L

HCV抗体陰性、梅毒陰性

# 入院時検査結果(1)

## 入院時検査結果

WBC 6200 / $\mu$  L

RBC  $5.48 \times 10^6$  / $\mu$  L

PLT  $19.6 \times 10^4$  / $\mu$  L

TP 7.2g/dL

ALB 4.5 g/dL

A/G 1.66

T-BIL 10.9mg/dL

T-CHO 155mg/dL

AST 3163 IU/L

ALT 4348 IU/L

ALP 509 IU/L

ChE 223 IU/L

$\gamma$ -GTP 475 IU/L

LDH 1186 IU/L

PT活性 55%

NH3 60 $\mu$  g/dL

# 入院時検査結果 (ウイルス検査)

HBs抗原 250 IU/mL

HBs抗体 陰性

HBe抗原 陽性

HBe抗体 陰性

HBc抗体 9.4 S/CO 陽性

IgM-HBc抗体 30.7 S/CO陽性

IgM-HA抗体 陰性

HCV抗体 陰性

CMV 既感染

EBV 既感染

抗ミトコンドリア抗体 陰性



# HBV関連検査経過 (33日目に軽快退院)

献血翌日(入院時)

33日後(退院時)

HBs抗原 250 IU/mL

241.23 IU/mL

HBs抗体 陰性

陰性

HBe抗原 陽性

陰性

HBe抗体 陰性

陽性

IgM-HBc抗体 (30.7 S/CO) 陽性

HBc抗体 (9.4 S/CO) 陽性

ALT(IU/L) 4348

41

HBV PCR 7.1 Logコピ<sup>o</sup>-/mL

4.1 Logコピ<sup>o</sup>-/mL

HBV genotype B

# 遡及調査検査結果(1)

	今回献血時	77日前(前回)
HBs抗原	陽性	陰性
HBc抗体	陽性	陰性
ALT	4038	35
NAT検査 (20本プール)	検査せず	陰性
NAT検査(個別)	陽性	陽性*

\* TaqMan法にてシグナル陽性で、ウイルス量は測定感度  
20 IU/mL (116.4copy/mL)以下であった。

## 感染症検査の推定ウィンドウ期間及び遡及期間

	個別 NAT	個別NAT (-)	50(20) プールNAT	50プール NAT(-)	血清学的検査	50プール NAT(+)
	WP	遡及期間	WP	遡及期間	WP	遡及期間
HBV	34日* <sup>1</sup>	68日	46日(44日)	92日	59(37~87)日* <sup>1</sup>	125日* <sup>2</sup>
HCV	23日* <sup>1</sup>	46日	24.8日(24.5日)	50日	82(54~192)日* <sup>1</sup>	192日
HIV	11日* <sup>1</sup>	52日* <sup>3</sup>	14日(13.5日)	58日* <sup>3</sup>	22(6~38)日* <sup>1</sup>	68日* <sup>3</sup>

遡及期間の設定方法

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン (改定版)

# 遡及調査検査結果(2)

	77日前 (前回)	180日前 (前回の103日前)
HBs抗原	陰性	陰性
HBc抗体	陰性	陰性
ALT	35	32
NAT検査 (20本プール)	陰性	陰性
NAT検査(個別)	陽性	陰性

# 受血者情報

77日前に献血された**血小板製剤**は、すでに輸血に使用されていた。

受血者は、当該輸血前からHBs抗体・HBc抗体共に陽性で、HBs抗原は陰性であった。

輸血約3か月後の検査でも、HBs抗体・HBc抗体陽性で、HBs抗原は陰性であった。

# 急性まとめ1

献血者が急性B型肝炎を発症した事例。

発症77日前に献血していたが、その時の保管検体でHBV個別NATがすでに陽性であった。

受血者はB型肝炎既感染者で、感染は認めなかった。

# 急性B型肝炎ウィンドウ期の事例

## 事例2

## 事例2 20歳代女性(献血者)

急性B型肝炎を発症したとの連絡が県外の医療機関よりあり。

献血は47日前で、保管検体にて個別NAT検査施行し、HBV-DNA陽性であった。

HBV-DNA濃度は134 copy/mL

その前の献血は、上記献血の317日前で、遡及期間125日を超えていた。



# 感染症検査陽転化による遡及調査期間

資料1-1

1. 血清学的検査の陽転時は、確認試験等の追加試験を実施し、陽性と判定された場合に遡及調査を実施する。
2. 遡及調査を実施するための追加試験については、資料1-2「遡及調査に係る追加試験」による。
3. 遡及調査期間については安全性を考慮し、50<sup>o</sup>プール検査時に作成した期間で実施する。

病原体	スクリーニングNAT陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<p>①HBc抗体が検出された場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p> <p>②HBc抗体が検出されない場合 遡及期間は125日以内とする。遡及期間内の過去の直近（前回）及び前回から過去92日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>①HBs抗原（HBc抗体との重複陽性例を含む）が陽転した場合 可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去92日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p> <p>②HBc抗体のみが陽転した場合* 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 * HBs抗体価の低下による陽転を除く。</p>
HCV	<p>遡及期間は192日以内とする。 遡及期間内の過去の直近（前回）及び前回から過去50日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去50日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>
HIV	<p>可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去58日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去58日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>

注) 前回検体が2000年2月以前(50<sup>o</sup>プールNAT開始前)の場合は、保管検体のNAT陰性時点から、そのウインドウ期間(HBV:68日、HCV:46日、HIV:52日)まで遡る。

## 事例2受血者 70歳代女性

貧血にて当該献血者由来赤血球製剤の輸血を受けた。

輸血後26日目の検査からAST, ALTの異常あり。

輸血前		輸血後26日目	
HBV-DNA	陰性	未検査	
AST	14	AST	47
ALT	16	ALT	75

## 事例2受血者經過

	55日後	103日後
HBV-DNA (copy/mL)	510	$2.8 \times 10^8$
HBs抗原	陰性	陽性
HBs抗体	陰性	陰性
HBc抗体 (IgM型)	陰性	陰性

## 事例2 HBV 精査結果

塩基配列の解析より献血者と受血者のウイルスは同一のものと推定された

Genotype C

Subtype adr

Mutant type

# 全国の集計

## 供血者から始まる遡及調査実施状況

### 平成22年度

調査対象献血件数 1852件

(HBV 1730, HCV 74, HIV 48)

その内、遡及調査対象の個別NAT検査が陽性であった献血件数

100件(すべてHBV陽性)

# 急性まとめ2

- 医療機関より献血者発症の連絡あり。
- 直近の献血保管検体でHBV個別NAT陽性
- 受血者もB型肝炎発症

# ウィンドウ期対策 —初感染の場合—

検査でウィンドウ期を短縮する

全検体の個別NATを行う

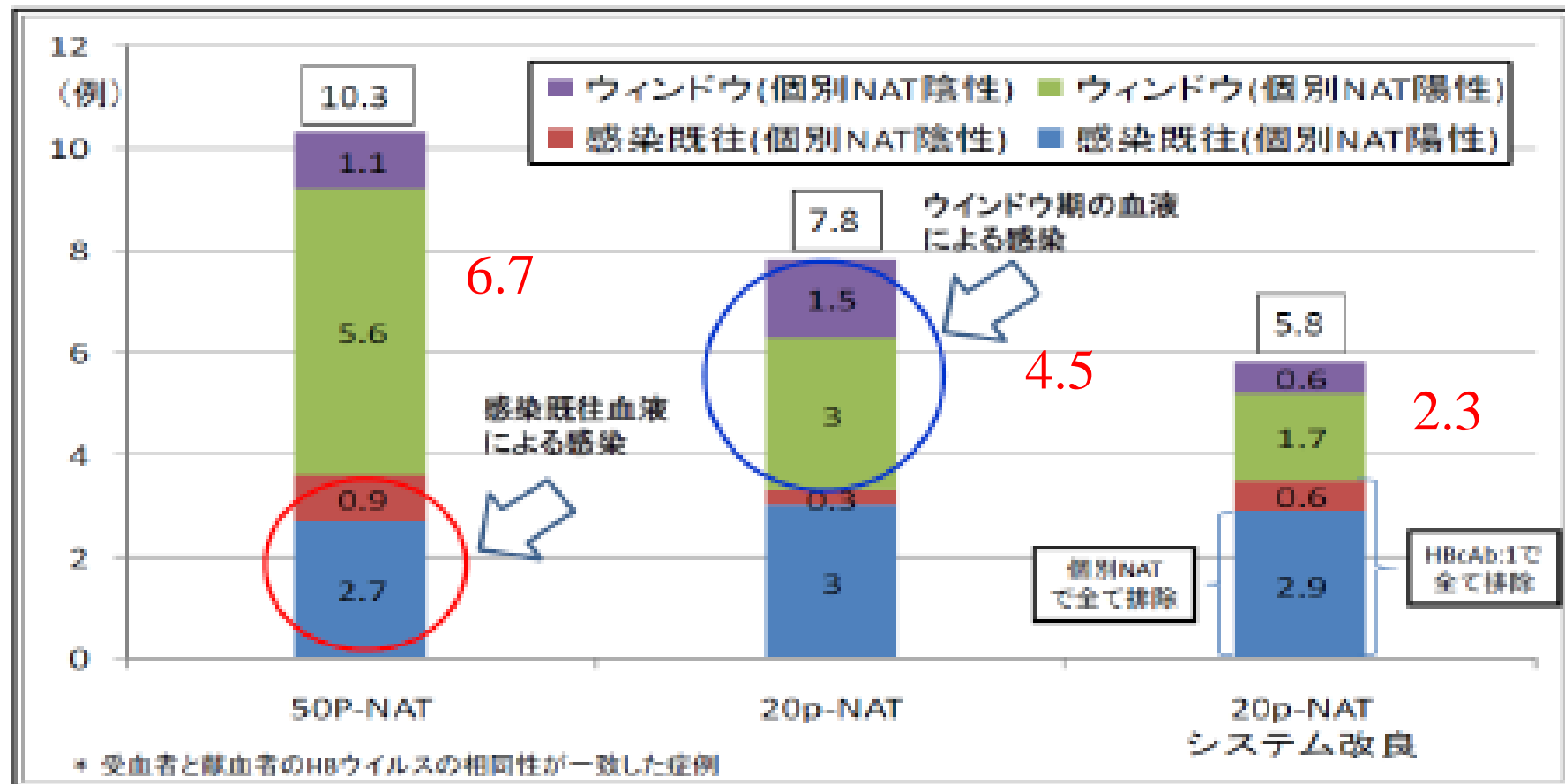
NAT検査の感度を上げる

ウイルス保有者を減らす

HBVワクチンを広く接種する

(世界的には実施されている国が多い)

## 2. 輸血 HBV 感染\*の原因血液の変遷 (1年あたりの日赤確認症例数)



- 1) スクリーニング NAT のプール本数縮小及び試薬改良等による検出感度の向上により、ウィンドウ期の個別 NAT 陽性血液による感染は減少した。
- 2) 感染既往血液による輸血感染には、変化がなかった。原因となった血液の血清学的検査結果の特徴は、HBc 抗体 (COI) 1 以上 12 未満で HBs 抗体 200mIU/mL 未満の血液であった。

→更なる、安全性向上には感染既往血液に対策を講じる必要がある。



# B型肝炎既感染者からの感染

## 事例1

# Occult HBV carrier からの輸血による 急性B型肝炎の1例

# はじめに

Occult HBV carrier では、HBs抗原陰性かつHBV-DNA陽性であり、そのウイルス量は200 IU/mL以下の低濃度である。

今回 occult HBV carrier が原因の輸血後急性B型肝炎の1例を経験した。

# 事例

患者は30歳代男性。

27歳で特発性門脈圧亢進症と診断された。

今回、食道離断術と摘脾術を受け、赤血球製剤3本、凍結血漿10本、血小板製剤1本の輸血を受けた。

# 患者の経過

表1に示すように、輸血前にHBV-DNAは検出されず、HBs抗体・HBc抗体ともに陰性であった。

輸血後1か月目までは肝機能異常は認めなかった。

輸血後199日目の検査で肝機能異常を認めた。

213日目の検査で輸血後急性B型肝炎と診断され、エンテカビルの内服を開始した。

# 表1 患者檢查結果

	輸血前	37日後	199日後	213日後
AST(IU/L)	23	25	113	823
ALT(IU/L)	17	14	73	677
HBV-DNA	陰性			6.8 logcopy/mL
HBs抗体	陰性			陰性
HBc抗体(IgM)	陰性			陽性
HBe抗原	陰性			陽性
HBe抗体	陰性			陰性

# 原因製剤の同定

当該事例で使用された血液製剤14本全ての保管検体のHBV個別NATを施行し、1検体が陽性であった。

しかし、この検体ではウイルス量が少なく、定量下限値(20 IU/mL)以下であった。また、ウイルスのDNA解析もできなかった。

当該献血者(60歳代男性)の遡及調査結果を表2に示す。

# 表2 献血者遡及調査結果

献血日	個別NAT	RCC	FFP	原料血漿	HBc抗体	HBs抗体
190日前	陰性	使用済		送付済	1.3	9.5
当該献血	陽性	使用済	当該製品		1.4	4.7
106日後	陰性	使用済		送付済	9.6	7.9
202日後	陰性	使用済		送付済	8.1	4.6
500日後	陰性		PCR実施		5.6	2.0



# HBVウイルス塩基配列の解析・比較(図1)

個別NAT陽性保管検体ではウイルス量が少なくDNA解析ができなかったため、500日後のFFPを用いてPCRを行った。

- ① 献血者検体はウイルス量が少なく、 $\alpha$ 領域はPCRで増幅できなかったため、S領域193bp(nt.475-667)について解析・比較した。献血者株と患者株の塩基配列を比較したところ相違は2か所のみであった(一致率99.0%)。

両者のHBV-DNAはGenotype Cであった。

- ② 献血者検体のCP/PreC領域はPCRで増幅できなかった。患者株のCP/PreC領域の塩基配列はWild typeであった。

# 既感染まとめ1

本事例は、**HBs抗原陰性、HBV-DNA陽性**のoccult HBV carrier が感染源である。

Occult HBV carrier からの輸血でHBVが感染する頻度は低く、患者が免疫不全状態にあることが多いと報告されているが、本事例では免疫不全状態ではなかった。並存するHBs抗体が低値であったことが、HBV感染成立に関与したと思われる。

本事例では、個別NAT陰性の献血血液から、HBV-DNAの解析が行われ、患者のそれと相同性が高いと判定された。すなわち、**個別NAT陰性であっても、HBVが存在することが示された。**

# B型肝炎既感染者からの感染

## 事例2

HBc抗体陽転化の遡及調査で、  
輸血から1年10か月後に判明し  
たHBV感染の一例

# はじめに

2012年8月より、HBs抗体が200mIU/mL以下の場合、HBc抗体価の陽性判定基準が12(C.O.I以下省略)から1に変更になった。

このため、HBc抗体陽転化献血者の遡及調査事例が最近増加している。

この遡及調査で、輸血後1年10ヶ月目で判明したHBV感染の一例を経験した。

# 事例

献血者は、50歳代女性で、今回献血時にHBc抗体陽転化で遡及調査となった。

遡及調査で実施した2年半前の前回献血時の保管検体でHBV個別NATが陽性であった。

# 献血検査履歴

	HBs抗原	HBs抗体 (mIU/mL)	HBc抗体 (C.O.I)	個別NAT
今回献血	陰性	35.3	8.3	陰性
2年6ヵ月前	陰性	22.3	6.2	陽性
7年前	陰性	陰性	陰性	陰性

# 患者(受血者)

患者は70歳代女性。

原疾患は多発性外傷(交通事故による腓頭部挫滅・胃破裂・脾破裂)。

緊急手術時に当該献血者由来のFFPの輸血を受けた。

既往歴 高脂血症・高血圧



# 受血者(患者)検査結果

	輸血前	10週後	1年10ヶ月後
HBs抗原	陰性		陽性
HBs抗体	陰性		陰性
HBc抗体	陰性		陽性(IgM-HBc抗体陽性)
HBe抗原			陽性
HBe抗体			陰性
HBV-DNA	陰性		6.39E+6 IU/mL
ALT(IU/L)	69	19	38

患者はHBc抗原陽性無症候性キャリアの状態であった。

# HBV-DNA解析結果

献血者検体はウイルス量が少ないため、S領域193bp(nt.475-667)を解析対象とした。

献血者株と患者株のS領域の塩基配列はすべて一致した。

両者ともGenotype Cで、Subtype はadrと推定された。

献血者検体のCP/PreC領域の塩基配列は検体量不足で決定できなかった。

ウイルス濃度も検体量不足で測定できなかった。

# 赤血球製剤の遡及調査

前回献血の赤血球製剤はすでに使用されていたが、その受血者の輸血4ヵ月後のHBs抗原検査は陰性であった。

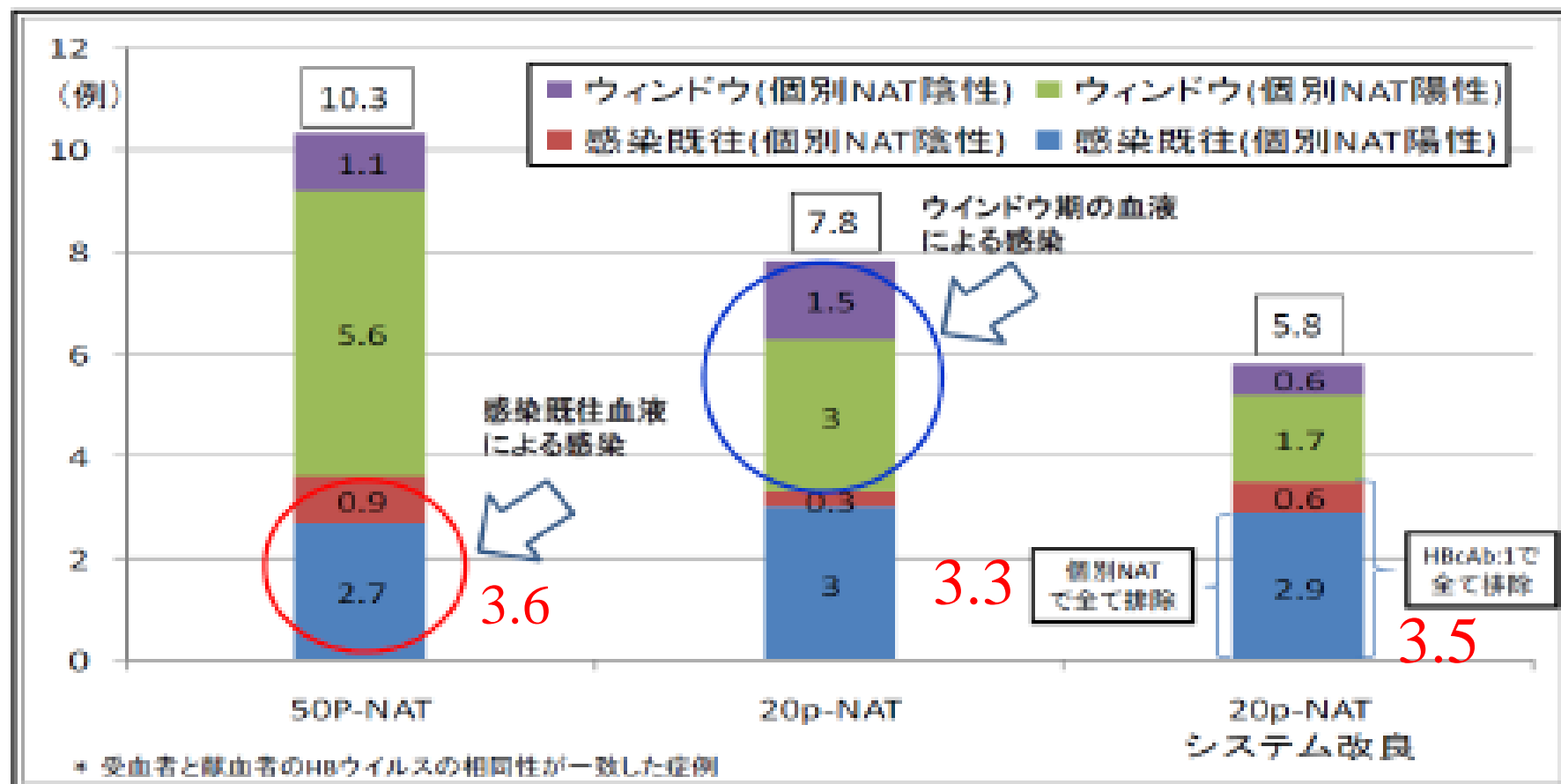
# 既感染まとめ2

HBc抗体弱陽性既感染者からのHBV感染事例。

患者は無症候性キャリアーの状態で、自覚症状が無いため、輸血1年10ヶ月後の遡及調査でHBV感染が初めて判明した。

輸血によるHBV感染の有無の確認には、症状や検査異常の有無にかかわらず、輸血前後でのHBV関連検査の実施が重要である。

## 2. 輸血 HBV 感染\*の原因血液の変遷 (1年あたりの日赤確認症例数)



1) スクリーニング NAT のプール本数縮小及び試薬改良等による検出感度の向上により、ウインドウ期の個別 NAT 陽性血液による感染は減少した。

2) 感染既往血液による輸血感染には、変化がなかった。原因となった血液の血清学的検査結果の特徴は、HBe 抗体 (COI) 1 以上 12 未満で HBs 抗体 200mIU/mL 未満の血液であった。

→更なる、安全性向上には感染既往血液に対策を講じる必要がある。

# 2012年8月より HBc抗体価制限強化

目的はHBV既感染者排除

# HBV感染既往の血液への安全対策

## HBV関連の検査項目

- 1) HBs抗原
- 2) HBc抗体及びHBs抗体
- 3) HBV-DNA

		HBcAb CO値	
		1以上12未満	12以上
HBs-Ab	200mIU/mL以上	「適」	「適」
	200mIU/mL未満	「適」	「不適」

感染性なし  
とされている

67,676献血/年  
(1.3%)

個別NAT陽性率(1.9%)  
推定: 1,285献血

# HBcAb COI値別検査数と陽性数

	1.0-1.9	2.0-2.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9
検査数	1,156	732	713	504	408	376
陽性数	18	10	21	11	6	10
陽性率	1.6%	1.4%	2.9%	2.2%	1.5%	2.7%

	7.0-7.9	8.0-8.9	9.0-9.9	10.0-10.9	11.0-11.9	計
検査数	255	232	166	105	95	4,742
陽性数	3	4	7	1	1	92
陽性率	1.2%	1.7%	4.2%	1.0%	1.1%	1.9%

参考

通知NAT (HBcAb陽性者)の陽性率(%)

→〇〇%



## 年代別HBcAb 1 < COI < 12未満・HBsAb < 200mIU/mL 頻度

	陽性率	献血数	対象献血*
10代	0.10%	292,853	283
20代	0.15%	1,080,385	1,618
30代	0.27%	1,376,596	3,735
40代	0.84%	1,350,490	11,302
50代	3.06%	872,113	26,671
60代	6.95%	346,149	24,067
計	1.27%	5,318,586	67,676

# おわりに

すでにHBc抗体弱陽性既感染者からの献血は制限しており、今後、全献血検体のHBV個別NATが実施されれば、輸血によるHBV感染は、殆ど発生しなくなると思われる。