

山梨 輸血研究会会報

第7回山梨輸血研究会シンポジウム

「輸血後肝炎の実態」

- | | | |
|-------------------|-------|----|
| C型肝炎の臨床 | 廣瀬 雄一 | 1 |
| 各種HCV抗体測定キットの使用経験 | 伊藤直文他 | 3 |
| 開心術と輸血後肝炎 | 飯田良直他 | 6 |
| 当院における輸血とC型肝炎の実態 | 飯島昭彦 | 10 |
| 血漿疾患における輸血後肝炎 | 田中喜幸 | 12 |

1992
vol. 7
no. 4

山梨輸血研究会

YAMANASHI ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE BLOOD TRANSFUSION

第7回山梨輸血研究会
シンポジウム

C型肝炎の臨床

廣瀬 雄一

山梨医科大学第一内科

はじめに

当施設における、C型肝炎を中心として肝硬変と輸血との関係、C100—3抗体以外のC型肝炎ウイルスマーカー、HCV 2nd (Ortho)、慢性C型肝炎の治療等について報告する。

成績ならびに考察

図1に輸血後約20年で慢性肝炎から肝硬変、さらには肝細胞癌が発生し、死亡した症例を示した。一般にB型急性肝炎では慢性化することが無いのに対して、C型肝炎では特に輸血後肝炎において慢性化率が高く、その多くが慢性肝炎から肝硬変、さらに肝細胞癌へ進展し死に至る。

Case T.M. Male 39—58y.o.

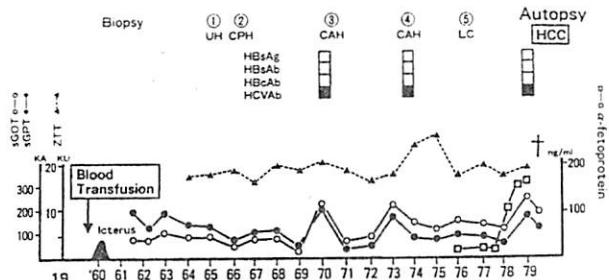


図1 臨床経過

表1に肝硬変の成因、表2に肝硬変の年齢、性、輸血歴、図2にこれらのまとめを示した。肝硬変においてはHCVが約47%を占め、年齢ではHCV型は比較的高齢者が多く、輸血歴ではHCV型が他に比し高率であった。なお、HCV型において輸血から肝硬変の診断までの平均期間は約25年であった。

表1 肝硬変の成因 (n = 235)

	HBV	HCV抗体 (C100-3)	飲酒歴	輸血歴	例数 (%)	計 (%)
I HBV型	+	—	—	[+]	6 (2.6)	36 (15.4)
	+	—	+	—	28 (11.9)	
II HCV型	—	+	—	[+]	39 (16.6)	110 (46.8)
	—	+	+	—	67 (28.5)	
III フルコール型	—	—	+	[+]	4 (1.7)	25 (10.7)
	—	—	—	[+]	2 (0.9)	
IV 非B非C型	—	—	—	[+]	23 (9.8)	56 (23.8)
	—	—	—	[+]	9 (3.8)	
V 混合型	+	+	—	[+]	47 (20.0)	3 (1.3)
	+	+	—	[+]	1 (0.4)	
VI 特殊型	—	—	—	—	2 (0.9)	5 (2.1)
	—	—	—	—	5 (2.1)	

表2 肝硬変の年齢、性、輸血歴

	年齢 (歳)	性 (M:F)	観察期間 (月)	輸血歴 (%)
I HBV型	47.5 ± 10.3	24:12	36.3 ± 27.3	6 (16.7)
II HCV型	58.8 ± 8.4	62:48	42.7 ± 26.0	39 (35.5)
III フルコール型	50.2 ± 9.7	24:1	27.6 ± 23.1	2 (8.0)
IV 非B非C型	62.5 ± 8.7	29:27	43.4 ± 24.4	9 (16.1)
V 混合型	54.0 ± 7.0	3:0	38.0 ± 33.6	1 (33.3)
VI 特殊型	49.4 ± 13.3	2:3	54.0 ± 22.4	0 (0)

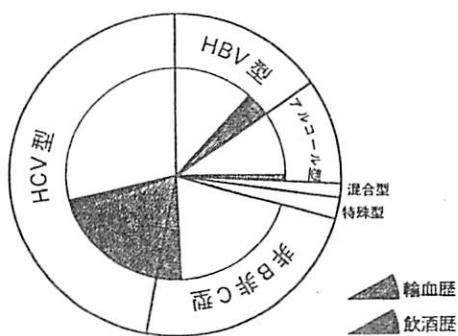


図2 肝硬変の成因

表3にC100-3抗体陰性の非B非C型におけるCP-9抗体とCP-10抗体を示した。非B非C型の43.6%でCP-9抗体とCP-10抗体のいずれか、または両方が陽性であり、これらの症例をHCV型に含めるとさらにHCV型の症例数が増加し、肝硬変の成因においてHCV型が過半数を占め、肝硬変の成因としてHCVの重要性がうかがわれる。

表3 非B非C型におけるCP-9/CP-10抗体

CP-9抗体	+	+	-	-
CP-10抗体	+	-	+	-
非B非C型 n=55 (%)	12 (21.8)	5 (9.1)	7 (12.7)	31 (56.4)
計 (%)	24 (43.6)		31	

表4に急性肝炎、また表5に非A非B型慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌）におけるC100-3抗体とHCV 2nd (Ortho)を示した。これらより検討された輸血後非A非B型急性肝炎は、いずれもC型肝炎と考えられた。また、検討された非A非B型慢性肝炎では100%、非A非B型肝硬変では83%、非A非B型肝細胞癌では90%がC型と考えられた。

表4 C100-3 (Ortho) vs. HCV 2nd (Ortho)

AH	N	O:C100-3	O:HCV 2nd
NANB (Sporadic)	10	3	4
NANB-PTH	10	9	10
A	10	0	0
B	10	0	0

表5 C100-3 (Ortho) vs. HCV 2nd (Ortho)

<NONB>				
<NANB>				
O:C100-3	+	+	-	-
O:HCV 2nd	+	-	+	-
CH N = 50	43	0	7	0
	(86.0%)		(14.0%)	
LC N = 30	22	0	3	5
	(73.3%)		(10.0%)	(16.7%)
HCC N = 20	17	1	0	2
	(85.0%)	(5.0%)		(10.0%)
Total N = 100	82	1	10	7
	(82.0%)	(1.0%)	(10.0%)	(7.0%)

図3にIFN療法が有効であったC型慢性肝炎の1例を示した。症例は57歳の女性でIFN- β 6週間の投与によりALTは正常化し、C100-3抗体およびCP-9抗体のOD値の低下（希釈検体）がみられ、HCV-RNAが陰性化した症例である。

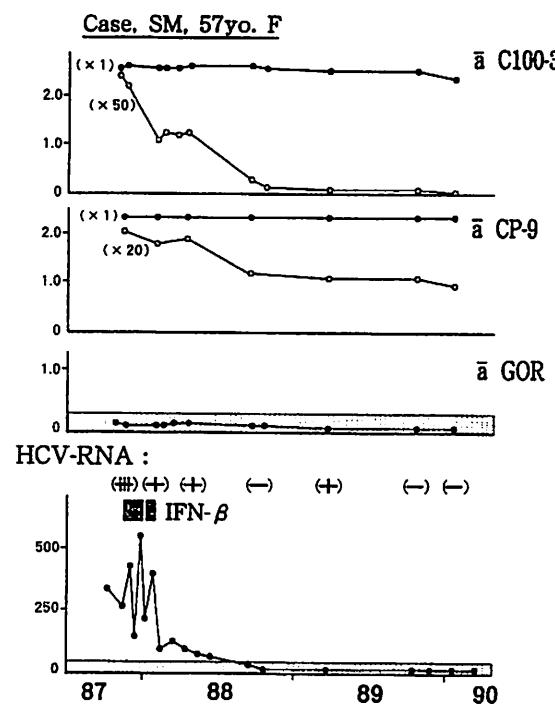


図3 臨床経過

結語

1. 輸血後C型肝炎の多くは慢性化し、約25年で肝硬変さらに肝細胞癌への進展がみられる。
2. 肝硬変の過半数がC型肝硬変と考えられた。
3. HCV 2nd (Ortho) の検討より、輸血後肝炎のはほとんどがC型肝炎と考えられた。
4. C型慢性肝炎にIFN療法が有効な症例が存在した。

各種 HCV 抗体測定キットの使用経験

伊藤直文¹⁾、跡部里香²⁾鈴木典子¹⁾、石川晃一²⁾山梨県赤十字血液センター¹⁾、山梨県衛生公害研究所²⁾

はじめに

血液センターでは、c100-3抗原を用いたELISAキットを使用して、1989年12月より献血者のHCV抗体スクリーニングを行なっている。その結果、日赤の特定研究班は、スクリーニング開始前16.3%発生していた輸血後肝炎が、開始後は3.3%に減少したと報告しているが、なお受血者の約3%に輸血後肝炎が発症していることになる。その後、わが国においてもC型肝炎ウイルスのクローニングが行なわれ、c100-3のみならず、HCVのコア領域、他の非構造領域を用いたHCV抗体の測定系が開発されている。

第一世代の測定系は、NS-3後半からNS-4前半に属するc100-3抗原を使用しているが、第二世代の測定系では、これに加えコア領域と他の非構造領域の抗原を使用している。またコア領域の抗体を検出する方法として、合成ペプタイドによる測定系、cp9、cp10も確立されている。さらに、非A非B型肝炎関連抗体の一種で宿主由来のGOR抗体は、cp10と相関があるといわれている(図1)。

今回我々は、第一世代の試薬としてOrtho社製「オーソ HCV Ab ELISA テスト」(オーソHCV)を、第二世代の試薬として東燃及び国際試薬製「イムチェック HCV Ab」(TND-2)を、またコア領域の抗体と相関がある特殊免疫研究所製「NANB-GOR抗体」(GOR)を用いて、輸血用血液のスクリーニングにおける有用性について検討した。

①オーソHCVとGORの検討

オーソHCVとGORを用いて、献血者3,135名を検査した結果、オーソHCV陽性は33例、1.05%、GOR陽性は35例、1.12%となり、ほぼ等しい陽性率を示したが、両者とも陽性の検体は14例しかなく、オーソHCVのみ陽性が19例、GORのみ陽性が21例と、両者の解離例が多くみられた(表1)。

両者の陽性率を年齢別にみると、オーソHCVでは、10歳代0%、20歳代0.47%、30歳代0.99%、40歳代2.40%、50歳代から60歳代2.74%であり、

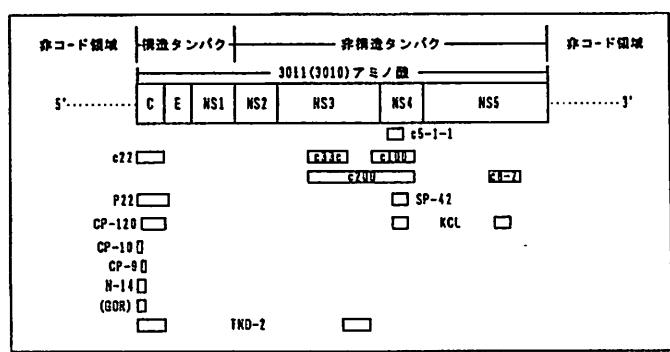


図1 HCV遺伝子とHCV抗体測定に用いられている抗原との関係

表1 オーソHCVおよびGORによる抗体検出状況

陽性率 オーソHCV: 1.05%
GOR : 1.12%

		GOR		合計
オーソHCV	+	-		
+	14	19	33	
-	21	3,081	3,102	
合計	35	3,100	3,135	

GORでは、各々0.75%、0.56%、1.27%、1.48%、2.74%となり、どちらも加齢とともに上昇する傾向がみられるが、GORではオーソHCVに比し、若年層での陽性率が高くなっている(図2)。

陽性者のs-GPT値は、オーソHCVのみ陽性の検体では、8KUから210KUまで広範囲に分布しているが、GORのみ陽性の検体では低値に分布する傾向があり、最高値は26KUであった。また、両者とも陽性の検体はGPTが高い傾向がみられた(図3)。

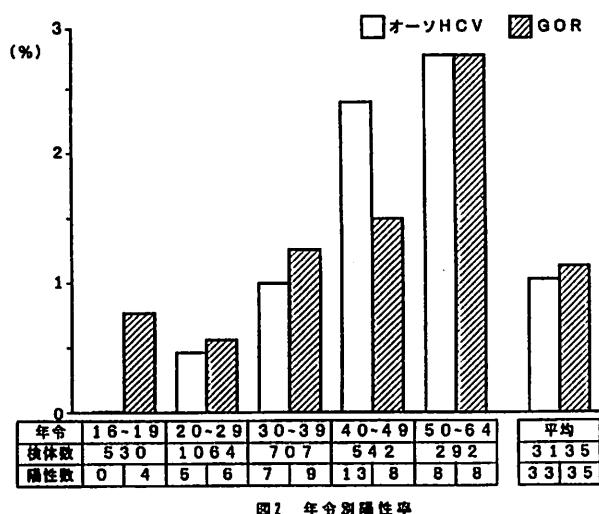


図2 年令別陽性率

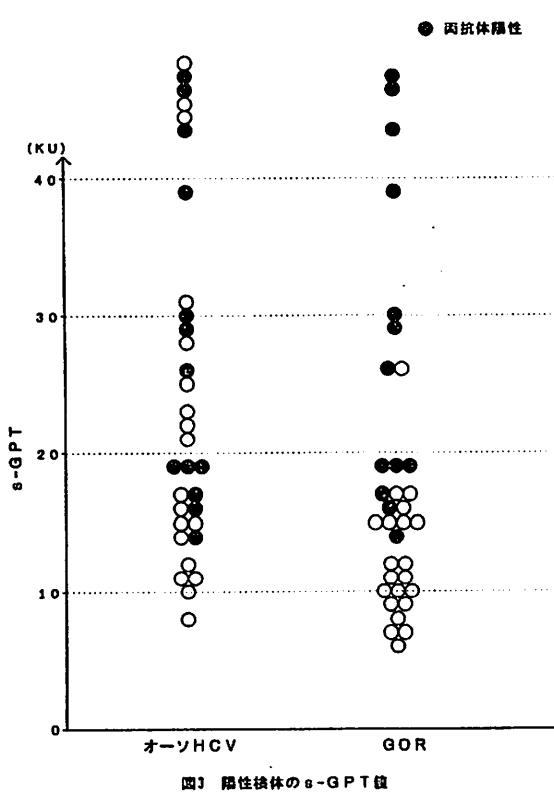


図3 陽性検体のs-GPT値

②オーソHCV、GOR及びTND-2による検討

オーソHCV、GOR及びTND-2の3種のキットを使用して献血者998名を検査したところ、オーソHCV陽性は12例、1.2%、GOR陽性は12例、1.2%、TND-2陽性は15例、1.5%であり、TND-2の陽性率が最も高かった。

また、いずれかのキットで陽性となった検体は22例あり、このうち3キットとも陽性は6例で、それぞれの単独陽性例はオーソHCVで4例、GORで3例、TND-2で4例認められた(図4)。

これらの検体について、RT-PCR法を行なったところ、オーソHCV陽性の12例中6例(50%)、GOR陽性の12例中7例(58%)、TND-2陽性の15例中10例(67%)に、ウイルスゲノムが検出された。また、PCR陽性の10例のうち、オーソHCVでは6例、GORでは7例、TND-2では10例すべてが検出されたことになる(図5)。

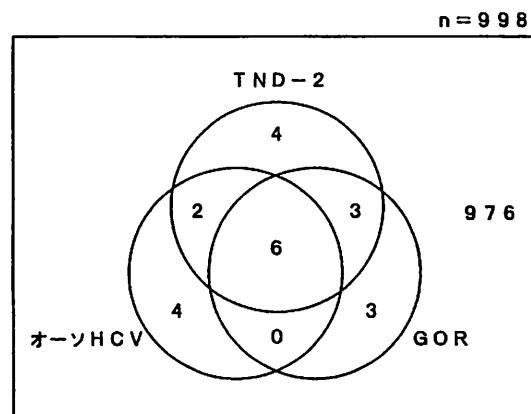


図4 3種のキットによる陽性者の分布

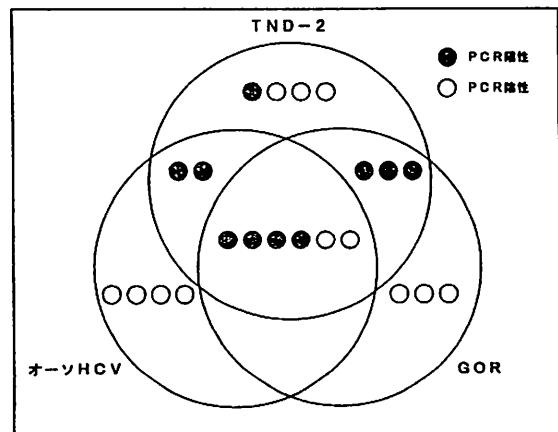


図5 陽性を示した検体のPCR法による検討

③輸血後C型肝炎の1症例

図6は、HCV抗体陽性の新鮮血輸血により発症した輸血後C型肝炎の症例で、輸血後40日目頃からGOT、GPTの上昇がみられた。この患者血清を、6種類のキットを用いて検査したところ、オーソHCVでは輸血後約2年経過した現在でも陰性であるが、第二世代のHCV試薬（オーソ社の2ndELISAとダイナボット社のPHA）では、2ndELISAが150日目、PHAが120日目頃から陽性を示した。輸血直後に陽性となっているのは、輸血された血液中の抗体を検出しているためと思われる。GOR及びcp9、cp10では、共に300日目頃から陽性を示し、使用するキットにより抗体陽性と判定できる時期が異っていた。

まとめ

オーソHCVとGORの比較では、両者とも陽性率は加齢と共に上昇するが、GORではオーソHCVに比し若年層でも高い陽性率を示した。オーソHCVのみ陽性の検体はGPTの分布が広範囲にわたっているが、GORのみ陽性の検体では低値に分布する傾向があり、両抗体とも陽性の検体はGPTが高い傾向がみられた。

オーソHCV、GOR及びTND-2の比較では、ウイルスゲノムが検出された10例のうちオーソHCVでは6例、GORでは7例、TND-2では10例すべてを検出できることから、非構造領域とコア領域の両方を用いた第二世代試薬は、献血者のスクリーニングに有用であると思われた。

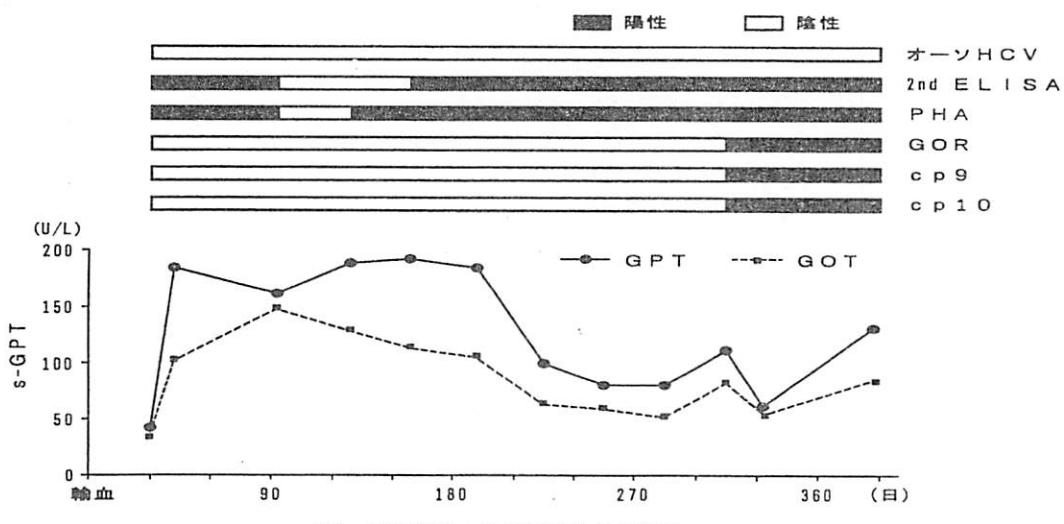


図6 輸血後非A非B型肝炎の1症例

開心術と輸血後肝炎 —1986年、1989年、1990年の症例の比較—

飯田 良直¹⁾ 土屋 幸治¹⁾佐々木 啓明¹⁾ 千葉 直彦²⁾

1) 山梨県立中央病院 心臓血管外科

2) 同 内科

はじめに

輸血後の肝炎は15%—50%の発生率ともいわれている。⁽¹⁾ その内でも心臓手術後の肝炎は多く由々しい問題になっている。肝炎になると慢性期になってしまって生活は制約され、時には生命予後が脅かされる。心臓手術後の肝炎を予防するために最近無輸血体外循環など輸血量の節減につとめ効果を上げている。1989年11月より供血者血液のスクリーニングにHCV抗体をとりいれてから肝炎の発生が一段と減ったように見える。そこで我々は1986年、1989年、1990年について比較検討を行った。1986年は新鮮血を多用、1989年は赤血球濃厚液に変え、1990年はHCV抗体保有の血液を除外した。

対象と結果

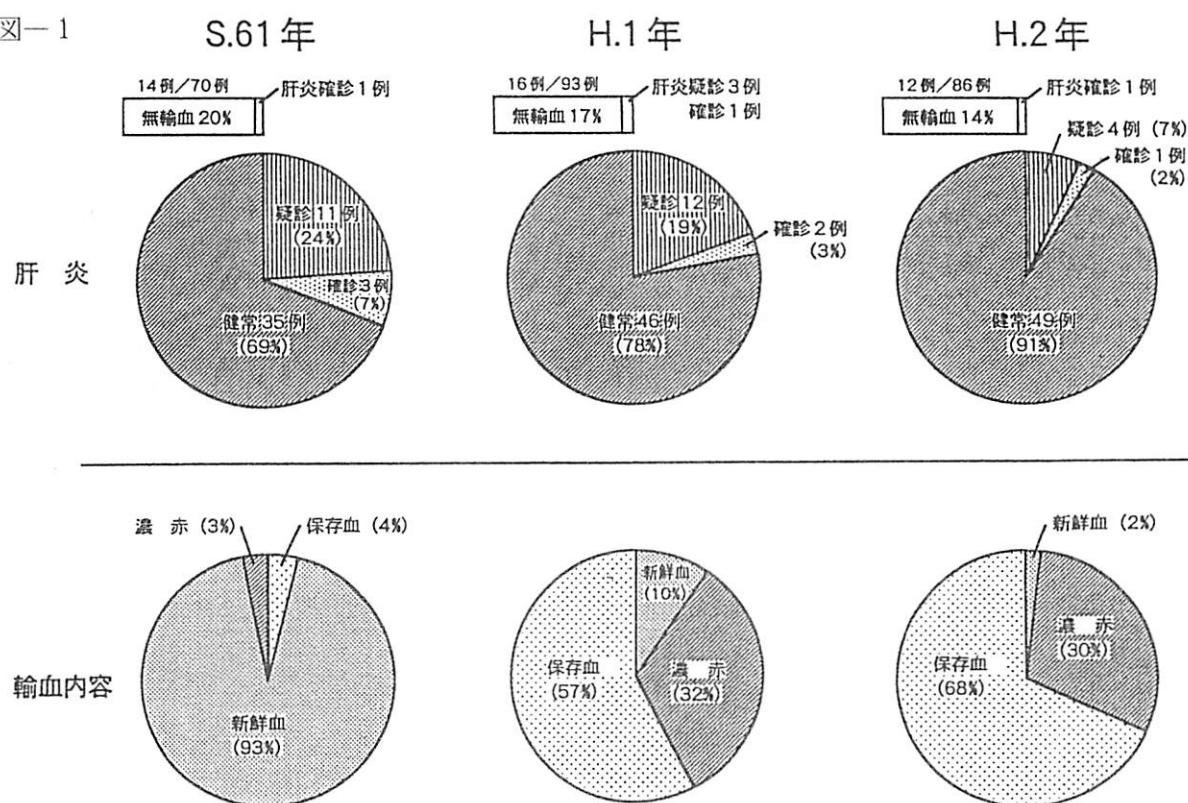
各年の開心術症例数は70例、93例、86例でこのうち同種輸血非使用例は14例、16例、12例である。(表一、図一) 輸血をしなかった開心術は全体の17%にあたる。体重が10KG以上、Htが術中20%以上、術後26%以上、Hb値が10g/dl以上で体外時間が短い症例は輸血しないで手術ができる。因みに輸血しないで手術をした方の体外循環時間は平均72分で輸血をした方の平均112分と比べて短い。

1人あたりの輸血使用量は3群間に差がない。後2群に大動脈瘤などの手術が多かったのと血小板減少性紫斑病等の血液疾患が数例含まれていたためである。

表一

	開心術症例数	同種輸血非施行例	輸血症例数	輸血量	輸血内容及び各使用量	調査対象数	肝障害人数	疑診	確診
S.61年	70例	14例 20%	52例	501u 平均 9.6u	保存血 22u (4%) 新鮮血 464u (93%) 赤血球濃厚液 15u (3%) 血小板 126u FFP 153u	49例	14例 31%	11例	3例 (7%) (Hb抗体 1 HCV 1 遷延 4)
H.1年	93例	16例 17%	74例	722u 平均 9.8u	保存血 415u (57%) 新鮮血 75u (10%) 赤血球濃厚液 232u (32%) 血小板 123u FFP 253u	60例	14例 22%	12例	2例 (3%) (Hb抗体 3 HCV 2 遷延 5)
H.2年	86例	12例 14%	74例	646u 平均 8.7u	保存血 439u (68%) 新鮮血 10u (2%) 赤血球濃厚液 197u (30%) 血小板 102u FFP 204u	54例	5例 9%	4例	1例 (2%) (Hb抗体 0 HCV 0 遷延 1)

図一 1



輸血内容は1986年は新鮮血が多用されたが、後の2群では新鮮血は残品を他の患者に利用できないのとGVHDを起こす頻度が高いので代わりに赤血球濃厚液を多用した。出来る限り成分輸血の抱き合わせ使用をかけた。

肝炎の発生率を求めるために無輸血症例、術前よりGPT値が異常の症例、術後1月以降の肝機能検査ができない症例を除いた。GPT値が36u/ml以上を疑診、2回続けて100以上あるいは1回でも200を越えたさい確診とした。GPT値が50⁽²⁾以上あるいは80⁽¹⁾以上を肝炎の疑診としている報告もあるが我々の症例は退院すると月に1回の通院となるためきめ細かい検査ができるのでその間に肝機能が高くなつたことも否定できないとして36に線をひいた。

肝機能障害がみられた症例は各14人、14人、5人であり百分率でみると31%、22%、9%と漸減している。このうち確診例は各3人、2人、1人である。肝機能障害の発生率の比較をカイ・二乗検定ですると1986年と1989年との間には有意差はなく両年と1990年との間には有意差があった。肝

機能障害の見られた症例についてHbs抗体、HCV抗体を調べたところ1990年にはいずれも検出されなかったが他の年には多数見られた。ただしこの検査は術前にはしてないので輸血後に陽性化したものかどうか不明である。

肝機能障害のみられた症例と正常例とで体外循環時間に差が無かった。(表-2) 輸血量は正常例の方が少ない傾向であった。血小板、新鮮凍結血しょうと肝炎発生率については使用量が少ないので相関関係を求めなかった。

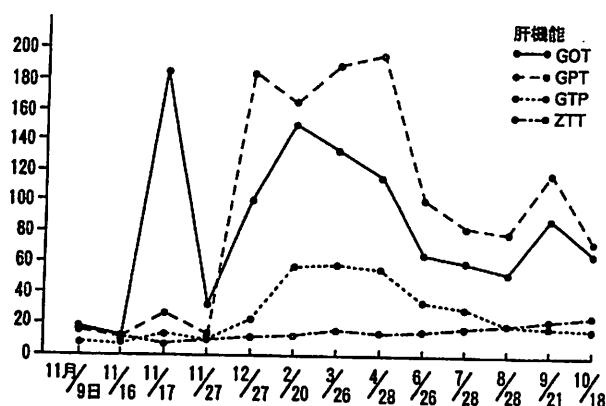
ここで対象群中肝機能障害が見られた三症例を呈示する。

症例1はHCV抗体が検出されてC型肝炎と診断された症例であり、(図-2) 症例2は術後肝炎の確診例だがHCV抗体が検出されなかつた症例である。(図-3) 症例3は輸血をしなかつたが術後GPTが異常に高く薬剤性肝炎と診断された症例である(図-4)。

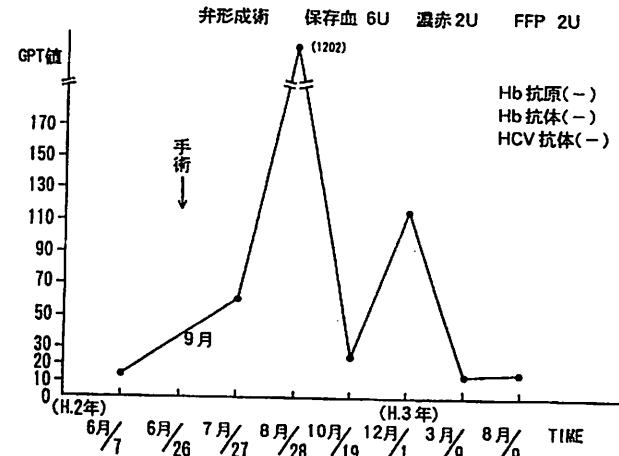
表一 2

		体外循環時間 (平均値)	輸血量 (平均値)	血小板 (平均値)	FFP (平均値)
S.61年					
肝障害例	14例	1740分 (124.3分)	176u (12.6u)	20u (1.43u)	86u (6.14u)
健常例	35例	3820分 (109.1分)	253u (7.2u)	26u (0.74u)	55u (1.54u)
H.1年					
肝障害例	14例	1939分 (138分)	174u (12.4u)	10u (0.7u)	53u (3.78u)
健常例	46例	5022分 (111.6分)	430u (9.3u)	93u (2.02u)	160u (3.47u)
H.2年					
肝障害例	5例	461分 (92.2分)	57u (11.4u)	10u (2.0u)	23u (4.6u)
健常例	49例	4801分 (97.9分)	425u (8.64u)	55u (1.12u)	113u (2.3u)

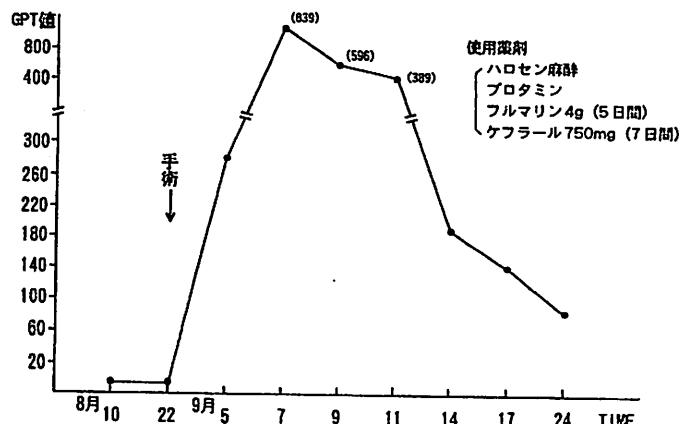
図一 2 症例 ○本○子 肝機能の変動



図一 3 内○加○子 67歳 僧帽弁閉鎖不全症



図一 4 奥○智○ 17歳 心房中隔欠損症 欠損孔閉鎖術 輸血〇



考 察

1987年の輸血後肝炎研究班の報告によると輸血後肝炎の発生率は11.5—25.1%という。⁽³⁾⁽⁴⁾供血者血液よりGPT値が20単位以上のもの、グアナーゼ値が3単位以上のものを除き、輸血量を減らすと肝炎発生率を減らすことができる。⁽⁵⁾⁽⁶⁾我々も同種輸血量を極力減らすことに努め、一般に開心術には平均4000ccの輸血が使われているのに対し2000cc以下にしている。体外循環後にホロフアイバーやセルセイバーを使って回路中の血液を患者に戻すことでも血液の節減に役立つ。

開心術は生体にとって非生理的、特殊な状況下にある。人工心肺による無理な循環であり、低体温を加味するので末梢循環不全および臓器間に血流の分布異常を生ずる。また回路中の血液が壊されるので凝固系の機能低下を来し出血量が多い。大量輸血と免疫低下により肝炎の発生が多いといわれているが報告者により3—43・5%と幅が大きい。⁽⁴⁾⁽⁵⁾

1986年と1989年の間に肝炎発生率にやや差がある理由として1989年には赤血球濃厚液と400ccパックを多用したことがあげられる。1990年の肝炎発生率は9%と著しく減少し肝機能障害が慢性化した症例は1例にすぎなかったがその原因是HCV抗体保有の血液を使わなくした為である。伊東らもHCVスクリーニングにより17%から3.2%に減少したと報告している。⁽⁵⁾しかしながら9%の症例に肝炎が発生するのは由々しい事である。吉沢らもHCV抗体陰性の血液を輸血しても5%に肝炎が発生したと報告している。⁽⁷⁾これは現在HCV抗体スクリーンに使われている試薬C100-3に精度上限界があり非A非B肝炎の69%しか検出できないからである。⁽⁸⁾第二世代では92%、PC

R-RNA法では93%、Gor抗体では63%であり、Cor抗体とNS3をこれに併用すれば95%以上が検出されるといわれる。⁽³⁾今後C型肝炎の予防には第二世代の検査液の使用など検出の精度を上げる必要がある。

またC型以外の肝炎ウイルスが見つかることが望まれる。

おわりに

我々は輸血後肝炎の最近の発生状況を知るために1986年と1989年と1990年の開心術症例について検討した。1986年は新鮮血を多用し1989年には赤血球濃厚液を多用し1990年にはHCV抗体保有の血液を除外した。その結果は1986年と1989年の間には有意差はなく、この両年と1990年の間には有意差があった。成分輸血をしても肝炎の発生を予防できずHCV抗体保有の血液を使わないことが予防につながることが証明された。

付記 1991年に典型的なC型肝炎の1例を経験した。C100-3抗体検査には限界があるので第二世代の試薬によるチェックを早く血液センターで採用するよう提案したい。

文 献

- 1) 藤田康雄 新潟医学会雑誌 104:987、1990
- 2) 馬場尚道 IRYO 44:872、1990
- 3) 坂本 徹 日胸外会誌 32:1954、1784
- 4) 片山 透 日本輸血学会雑誌 33:290、1987
- 5) 伊東 進 医学のあゆみ 158:782、1991
- 6) 高木正剛 日本輸血学会雑誌 35:16、1989
- 7) 吉沢浩司 肝臓 97:221、1991
- 8) 吉沢浩司 内科 67:925、1991

当院における輸血とC型肝炎の実態

飯島昭彦

山梨厚生病院内科

供血者におけるB型肝炎ウイルスキャリアーのスクリーニングがルーチンに行われている現在、輸血後肝炎のおよそ95%がnon A non B型ウイルスによるものと考えられている。1989年、アメリカカイロン社によりHCV抗体が開発され、従来のnon A non B型肝炎と診断されていたもの多くはC型肝炎であることが明かとなった。この結果、わが国でも一般の施設で容易にHCV抗体を測定することが可能となり、non A non B型肝炎のうち輸血後肝炎では70—80%が、また散発性肝炎では30—40%がC型肝炎と診断されている。⁽¹⁾ 今回我々は、当院におけるHCV抗体陽性患者に対して、輸血の有無、輸血より診断までの経過年数について検討したので報告する。

対象は、山梨厚生病院に通院、または入院しHCV陽性と指摘された患者84人のうち輸血が明かな男性51人女性17人の計68人、年齢は33歳から81歳である。期間は、HCV抗体がSRLを通して一般病院でも測定可能となった平成2年4月より平成3年9月までで、輸血後の経過は最長41年最短で3年であった。

表1は、当院におけるHCV陽性例での輸血状況である。輸血経験者は、全体の67.1%で、男女比では男性の方が多い。慢性肝炎では65.5%、肝硬変では61.1%、肝細胞癌では33.3%が何等かの形で輸血が関与している。C型慢性肝疾患の約40%に輸血の既往があるという報告^{2) 3)}があるが、当院では輸血経験者が約7割を占めている。表2は、B型慢性肝疾患患者46人にも同様に調査したものである。輸血未経験者が全体の95.7%を占めている。輸血既往のある2名は、HBc抗体陽性のキャリアーである。これよりB型慢性肝疾患と成

表1 HCV陽性患者の輸血の有無

(n = 68)				
輸血	CH	LC	HCC	計
+	男 13	13	1	42人
	女 6	9	0	(61.7%)
-	男 9	10	2	26人
	女 1	4	0	(38.3%)
	19 22	22 36	1 3	(65.5%) (61.1%) (33.3%)

表2 B型慢性肝疾患者の輸血の有無

(n = 46)				
輸血	CH	LC	HCC	計
+	男 0	2	0	2人
	女 0	0	0	(4.3%)
-	男 16	10	2	44人
	女 9	6	1	(95.7%)

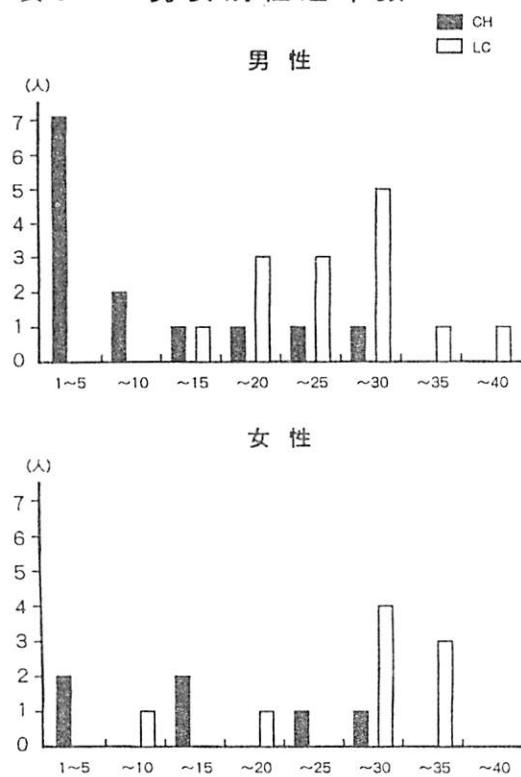
人での輸血とは無関係であることが認められる。表3は、HCV陽性肝疾患の輸血より診断までの経過年数表である。慢性肝炎では輸血後5年以内に47.7%と最も多く、診断には平均10.1年費やした。肝硬変では輸血後26—30年が36.5%と最も多く診断には平均24.8年経過している。これは慢性肝炎から、肝硬変へ移行する年数とほぼ一致している。表4は輸血より診断までの経過年数を慢性肝炎と肝硬変に分けて男女別に棒グラフにしたものである。男性27例女性15例と男性が女性のほ

表3

HCV陽性肝疾患の輸血より診断までの経過年数

輸血後の経過年数	C H	L C	H C C	計
1~5	9 (47.4)	0		9
6~10	2 (10.5)	1 (4.5)		3
11~15	3 (15.8)	1 (4.5)		4
16~20	1 (5.3)	4 (18.2)		5
21~25	2 (10.5)	3 (13.6)	1	6
26~30	2 (10.5)	8 (36.5)		10
31~35	0	4 (18.2)		4
36~40	0	1 (4.5)		1
計	19 (100%)	22 (100%)	1	42
平均年数	10.1年	24.8年		

表4 男女別経過年数

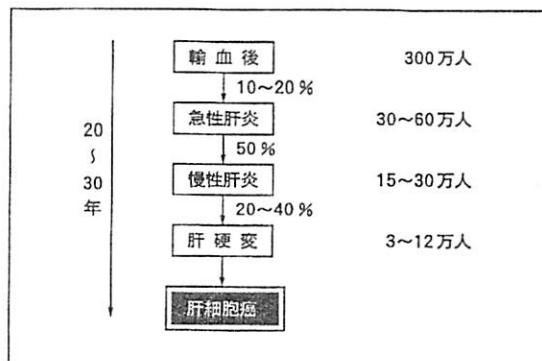


ほぼ2倍同じ様な経過をたどっている。表5は、アメリカにおける輸血後肝炎とその経過を図示したものだが、⁴⁾ 一般に輸血後10-20%が急性non A non B型肝炎を発症し、その後半数が慢性化して、20-30年の経過で20-30%が肝硬変に移行しその一部に肝細胞癌が発症すると推定されている。本国では、輸血後急性肝炎のはば50%は数年の経過で活動性病変の進展傾向を示し、20年で肝硬変、30年で肝癌に移行するとの報告がある。

最後に、HCV抗体スクリーニングが導入されたことは、輸血の立場からみても朗報である。し

表5

米国における輸血後非A非B型肝炎とその経過



かし以下に示すような事が問題点として上げられる。急性発症時の陽性率は低く発症1年して約90%が陽性となり、感染から抗体の陽性出現時期に間隔があること、HCV抗体はウイルスの一部遺伝子に関連しているので検出感度が低い場合には他のHCV遺伝子産物に対する抗体検査が必要であること、抗体産生レベルが現在のスクリーニング法の感度以下である場合の時があることなどある。⁵⁾ また興味深い課題として、non A non BウイルスがHCV以外に存在する可能性がきわめて強いことがあげられる。⁶⁾⁷⁾ 今後、より深くC型肝炎ウイルスが解明されることが期待される。以上より、当院での輸血とC型肝炎について若干の考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 山田剛太郎ほか：C型肝炎の病理像の特徴。内科学5；860-866, 1991
- 2) 古田精市、清沢研道、田中栄司：慢性肝炎 肝硬変とC型肝炎。肝胆脾20；35-40, 1990
- 3) 田中栄司、清沢研道、古田精市：HCV感染の疫学。診断と治療78；352-356, 1990
- 4) 藤沢冽：非A非B型慢性肝炎。Medical Practice 4；556-566, 1990
- 5) 西岡久壽彌：C100-3抗体スクリーニング輸血後肝炎の予防。消化器内科9；1539-1546, 1990
- 6) Braley, D. W., et al : J-INF. Dis. 148; 254-265, 1983
- 7) Yoshizawa, H., et al : Gastroenterology 82; 502-506, 1982

血液疾患における輸血後肝炎

田 中 喜 幸

山梨医科大学輸血部

C型肝炎には、血液を介して伝播、発症する肝炎と、血液を媒介しない散発性の肝炎があります。血液に関連した肝炎の代表的なものに輸血後のC型肝炎があり、年間約20万人の輸血後C型肝炎患者が発症しています。

血液疾患のある患者の輸血は長期間にわたり、大量に使用することが多く、輸血後肝炎を発症する例が多数あると考えられます。これら血液疾患患者における輸血後肝炎について検討しました。

対象（表1）は、輸血歴を有する血液疾患患者24名、正常者として健常供血者392名を対象としました。

表1
対象

1) 輸血歴を有する血液疾患患者：24名

性別：男6名、女18名

年齢：平均57.3歳（24-81歳）

疾患名	患者数	平均年齢
急性非リンパ性白血病	8名（男2女6名）	55.3歳
慢性白血病	2名（男1女1名）	43.5歳
悪性リンパ腫	2名（男1女1名）	67.0歳
骨髄異形成症候群	6名（男1女5名）	64.3歳
多発性骨髄腫	3名（男1女2名）	71.0歳
溶血性貧血	2名（男0女2名）	30.5歳
再生不良性貧血	1名（男0女1名）	51.0歳

2) 健常供血者：392名

性別：男286名、女106名

測定方法（図1）は、第1世代、第2世代とも同じですが、第1世代は、HCV抗原として遺伝子組み換え技術を応用して作製したC100-3リコンビナント抗原をマイクロウェルに固相化し、第2世代は別にNS3部分のC-200と芯部分のC22が加えられています。

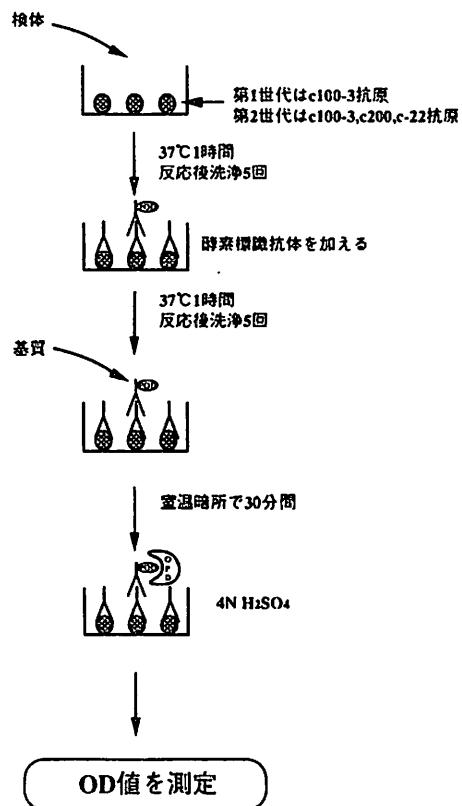
第1段階は、検体をマイクロプレートのウェル中で希釈して、37度1時間加温します。時間経過

後充分に洗浄し、残りの検体を除去します。第2段階では、ペルオキシダーゼ標識抗IgGモノクローン抗体を各ウェルに添加して、再び37度1時間加温した後、洗浄します。第3段階は、基質を各ウェルに添加して、酵素標識抗体で発色させます。室温で30分間静置後、硫酸を添加して反応を停止させ発色の程度を分光光度計で測定します。

検体は91年2月以降の保存凍結血清を用いました。

図1
測定方法

Ortho社製HCV抗体測定KIT（第1世代、第2世代）を用いEIA法により測定した。



HCV抗体陽性者（表2）・血液疾患患者の第1世代陽性者は3名(12.5%)、第2世代は6名(25%)、供血者の陽性者は5名(1.3%)でした。

Kit間の比較（表3）、24名の患者94件の検査結果です。第1世代陽性18件(19.1%)、第2世代陽性43件(45.7%)、第1世代陽性で第2世代陰性が1件ありました。第2世代陽性で第1世代陰性は26件ありました。全体の一致率は71.3%です。これは第1世代、第2世代とも陽性の17件と第1世代、第2世代とも陰性の50件が全体94測定数の何%に相当するかを示しています。

表2 HCV抗体陽性者一覧

1) 輸血歴を有する血液疾患患者

	I	II
患者数	3名(男2、女1)	6名(男2、女4)
陽性率	12.5%	25%
平均年齢	47歳	49歳

疾患名	I	II
	患者数	患者数
急性非リンパ性白血病	2名(男1女1名)	4名(男1女3名)
慢性白血病	1名(男1女0名)	1名(男1女0名)
悪性リンパ腫	0名	1名(男0女1名)

2) 健常供血者HCV抗体陽性者：5名(男4、女1)
陽性率：1.3%

表3
第1世代と第2世代のKIT間の陽性率の比較

		II		合計	() : %
		+	-		
I	+	17	1	18(19.1)	
	-	26	50	76(80.9)	
合計		43(45.7)	51(54.3)	94	

一致率：71.3%

RIBA（リコンビナント イムノプロットアッセイ）C型肝炎ウイルスに特異なリコンビナント抗原を使用したプロッティング法でニトロセルロース膜にC-100-3と5-1-1およびSOD対照、呈色対照レベルIとレベルIIに抗体を反応させたペントを対照との比較で判定するHCV抗体を定性的に検出する酵素抗体法です。陽性10検

体についてRIBAとの比較を行いました（表4）検体3だけが陽性でした。

表4

第1世代、第2世代およびRIBA-1との比較

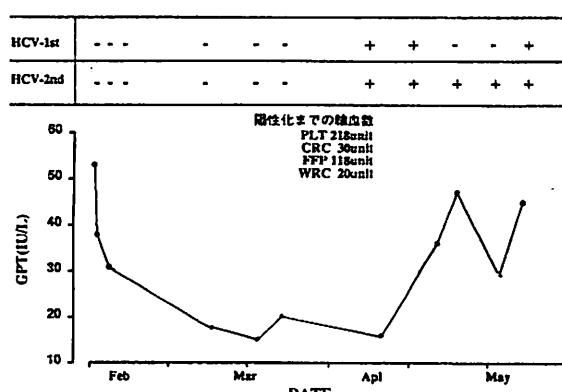
検体	I	II	RIBA-1	
			c100-3	5-1-1
1	2.955	2.000≤	-	-
2	0.820	2.000≤	-	-
3	2.337	2.000≤	+	+
4	0.441	2.000≤	-	-
5	2.955	2.000≤	-	-
6	1.916	2.000≤	-	+/-
7	0.867	1.947	-	-
8	1.672	2.000≤	-	+/-
9	0.741	2.000≤	-	-
10	2.954	2.000≤	-	-

Cut off value 0.485 0.472

症例を示しますI.（表5）はCML（慢性骨髓性白血病）の患者です。平成2年5月25日入院し26日から輸血をはじめ、抗体が陽性化するまで12ヶ月間に、血小板218単位、濃厚赤血球30単位、新鮮凍結血漿118単位、洗浄赤血球20単位を使用しました。第1世代、第2世代とも陽性化は同時でした。第1世代は陽性化・陰性化を繰り返しています。GPTの図の網掛けは0～28の正常値の幅を示しています。

表5

症例1 CML 60歳 男性

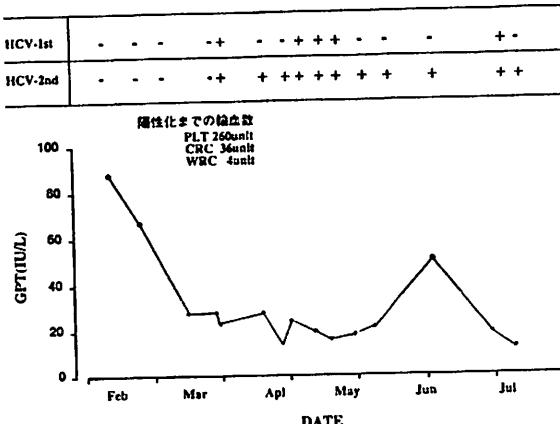


症例II.（表6）AML（急性非リンパ性白血病）の患者です。平成2年4月7日入院し、4月20日から輸血をはじめ、陽性化するまで11ヶ月間に、

血小板 260単位 濃厚赤血球36単位、洗净赤血球4単位を使用しました。第1世代の抗体は陽性・陰性を何回かくり返しますが、第2世代の抗体は陽性のままです。

表6

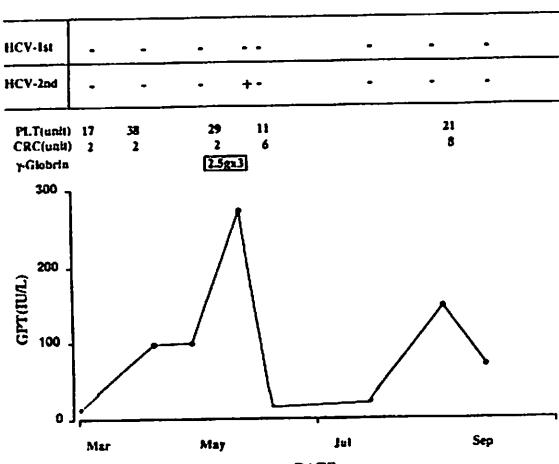
症例2 AML 42歳 男性



症例III. (表7) はM D S (骨髓異形成症候群) の患者です。平成3年3月11日に入院し、当日から輸血をはじめ、5月27日までに血小板84単位、濃厚赤血球6単位を使用しました。5月28日に第2世代H C V抗体が陽性になりましたが、6月11日の検査では陰性化し、以後続いています。第1世代は陰性を持続しています。5月15日から3日間投与したr-グロブリン製剤の影響と思われます。

表7

症例3 MDS 38歳 女性

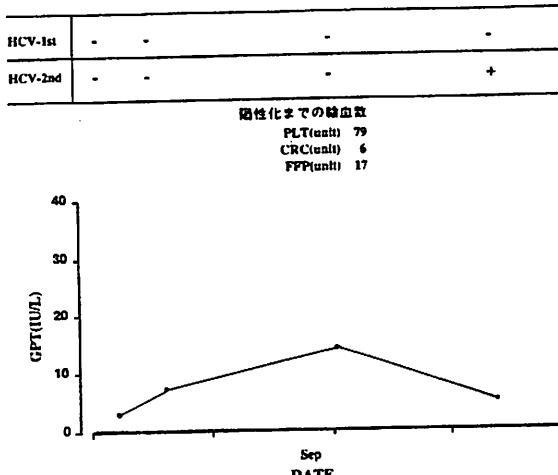


症例IV. (表8) はAML (急性非リンパ性白血病) の患者です。平成3年9月5日に入院し当日

から輸血をはじめ、20日後の9月26日に第2世代では陽性化しました。血小板79単位、濃厚赤血球6単位、新鮮凍結血漿17単位を使用しました。第1世代は陰性ですが遅れて陽性化するとおもわれます。

表8

症例4 AML 65歳 女性



第2世代で陽性となった6名の陽性化するまでに患者に使用した血液製剤の種類別使用量を示しました(表9). 4~400単位と大きな差が使用量でありますですが、種類別の差はありませんでした。

まとめ ①H C V抗体測定キットは第1世代よりも第2世代の方が早期に感染を検出でき、測定結果は安定していると思われた。②現在のスクリーニング手段では感染者の完全な除外は不可能と思われた。③血液疾患患者では大量の血液製剤を使わざるを得ず、より安全な血液製剤の供給が必要であり、信頼性の高い測定キットの開発が望まれます。

表9

陽性化までの輸血単位数

症例	輸血製剤の種類			
	PLT	CRC	FFP	WRC
CML	218	30	118	20
AML	260	36		4
MM				4
AML	50	8	16	
AML	222	26		
AML	60	10	26	8

編 集 後 記

3月中旬なのにもう桜の蕾がふくらんできて今にも咲きそうに見える。ひと頃に比べると温かくなり、冬眠から覚めた蛙のようにピョンピョン跳ねたくなる季節である。

今月号は平成3年度の研究会で発表されたものを論文にして頂いたものである。以下に私の感想を述べる。

広瀬氏の論文は医大第一内科における235例の肝硬変を調べたものであり母集団が多いので主張に説得力がある。C100-3抗体以外の抗体検査を行ったところ肝硬変の50%以上が陽性であったと言う。

C型慢性肝炎にIFN療法が有効であった1症例を呈示しているが、症例数がふえたら再度発表して頂きたい。

伊藤氏の論文は三種類の試薬、TND-2、オーソHCV、GORを使って検査の精度を調べ、第二世代の試薬の有用性を述べている。

飯島氏の論文はHCV抗体陽性の患者84人と輸血との関係を調べたものである。輸血をしていた症例はこのうちの67.1%であり、一方B型肝炎では輸血をしなかった症例が95.7%を占めていたことからC型肝炎は輸血によるものが大部分であることを示唆している。輸血から診断確定までの期間は慢性肝炎では平均10.1年、肝硬変では平均24.8年であったと言う。

飯田の論文は開心術と肝炎発生率の年次経過を調べたものである。血液センターがHCV抗体を調べるようになってから肝炎の発生率は有意に減少した。しかしながらC型肝炎が見られたのは現在の検査法では69%しか陽性にならない為であり、今後更に精度の高い検査法の導入を促している。

田中氏の論文は血液疾患で輸血を受けた24名を対象にしている。それによるとHCV抗体陽性者は第一世代の試薬では12.5%、第二世代の試薬では25%であったと言う。4人に1人の割合でC型肝炎になったことになり大変由々しい問題と思われる。

輸血は大手術時の補助手段として、あるいは血液疾患の治療として広く使われている。かつては大きな目的の為には小さな犠牲は止むを得ないと医師も患者も諦めていたが、最近は手術も安全になったので術後の生活の質の向上を求めるようになった。GVHD、肝炎、エイズ等の合併症が研究され、防止する為に様々な努力が払われているが、それでも輸血の10%に何らかの合併症がおこると言われている。こうなるとエホバの証人たちの生き方が賢明に見えてくる。安易に輸血をしないとか、自己血輸血をすることが望ましい。しかし当分は他家血輸血に頼らざるを得ない症例があるので供血者血液をもっと吟味して輸血歴のある人GPT値が20以上の人、グアナーゼ値が3単位以上の人の血液を使わないで、HCV抗体を第二世代の試薬で検出することが望ましい。

社会情勢が変わり、また医療技術が急速に進歩している。私の見ている限りでは血液センターもこの数年医療界の動きに良く追随しており嬉しく思う。

この研究会は医療に携わる者にとって、輸血の正しい知識を学ぶところで有意義な会である。欲を言えば現場における諸々の問題を中央に伝えられるような、充実した力のある会に育ててほしい。

(飯田良直 記)

投稿等のお願い

ご意見、ご要望、ならびに情報の提供、投稿等につきましては、事務局までお願いいたします。

入会のご案内

入会のご希望の方は事務局までご連絡下さい。
なお、年会費は2,000円です。
(但し賛助会員については1口10,000円です。)

編集委員

小林 熟(山梨医科大学第二内科)
橋本 良一(山梨医科大学第二外科)
千葉 直彦(山梨県立中央病院内科)
飯田 良直(山梨県立中央病院外科)
鈴木 典子(山梨県赤十字血液センター)

山梨輸血研究会会報 Vol.7 No.4

平成3年3月1日発行

編集代表者 鈴木 宏

発 行 者 山梨輸血研究会

事 務 局 〒400 甲府市池田1-6-1

山梨県赤十字血液センター内

TEL 0552-51-5891
