

症 例

低濃度 HBV キャリア血液による感染

千代田 農 安居院珠華 小田 秀隆  
江崎 利信 井上 純子 光富 吉朗  
長崎県赤十字血液センター

(平成 13 年 5 月 21 日受付)

(平成 13 年 8 月 30 日受理)

INFECTIVITY OF BLOOD FROM A LOW-LEVEL HBV CARRIER

Shin Chiyoda, Tamaka Aguin, Hidetaka Oda, Tosinobu Ezaki,  
Junko Inoue and Yosirou Mitutomi  
Nagasaki Red Cross Blood Center

Blood safety as regards transfusion-transmitted viral infection is of great concern. Recently, the incidence of post transfusion hepatitis B virus (HBV) infection has decreased through the introduction of more sensitive screening, such as hepatitis B surface antigen (HBsAg), anti-HBV core antibody (anti-HBc) and nucleic acid amplification test (NAT), as well as the registration of screened donors. However, the risk of HBV infection due to blood transfusion still persists. We experienced a case of HBV infection by blood transfusion in a 75-year-old man suffering from chronic pancreatitis and pyloric stenosis. He received blood units from eight donors for gastrectomy on Nov. 22, 2000. Although hepatitis was not suspected, laboratory studies for liver function were carried out. Twelve weeks after transfusion, HBsAg was found in his serum on Feb. 13, 2001. The 8 donors' retained blood was tested by the individual nested PCR method, and one was found to be positive. To investigate a causal relationship, HBV DNA nucleotide sequences of the patient and donor were analyzed. Sequences concurred in both and belonged to genotype C with mutation of core promoter. These findings revealed that post-transfusion hepatitis cannot be completely prevented in spite of the introduction of sensitive screening containing NAT. Patients who receive transfused blood units should undergo follow-up testing for hepatitis virus.

**Key words** : blood transfusion, HBV, post-transfusion hepatitis, NAT

はじめに

献血された血液に対する HBs 抗原および HBc 抗体スクリーニングの導入により、輸血による B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染は激減した。更に 1999 年 10 月より核酸増幅検査 (nucleic acid amplification test : NAT) が導入され、感染初期のウィンドウ期の血液による HBV の感染も殆ど防止できるようになった。しかし、現在日本赤十字社血液センターで行われている 50 本プール NAT スクリー

ニングでも検出できなかった低濃度 HBV キャリア血液により HBV 感染が認められたので報告する。

症 例

患者 : 75 歳, 男性。

主訴 : 食後膨満感, 腹部膨隆。

既往歴 : 1999 年 10 月胆嚢摘出時に赤血球 MAP2 単位輸血。高血圧, 慢性膵炎。

家族歴 : 特記事項なし。

Table 1 Laboratory Data of Patient

Date of Blood Collection	HBs-Ag (RPHA or EIA)	Anti-HBs (EIA)	Anti-HBc (HI)	HBeAg (EIA)	Anti-HBe (EIA)	HBV-DNA (PCR)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)
1999/10/ 7								
2000/ 6/14								
10/24							18	31
11/20							20	30
11/22								
( Blood transfusion )								
11/24							13	27
11/27							13	19
11/29							12	21
12/11							29	52
2001/ 1/11							37	56
2/13	+						31	44
2/20	+			+		+	20	36
4/ 3							1065	570
4/ 6		+					357	335
4/ 9							113	163
4/12		+	+ *		+	+		
4/16							62	41
4/23							26	28
5/ 9	-	+	+ *				12	20

\* IgManti-HBc( + ) HBsAg : hepatitis B surface antigen, Anti-HBs : anti HBs Ag antibody, Anti-HBc : anti HBV core antibody RPHA : reverse passive hemagglutination, EIA : enzyme immunoassay, HI : hemagglutination inhibition, PCR : polymerase chain reaction, NAT : nucleic acid amplification test by Japanese Red Cross standard method, ALT : alanine aminotransferase, AST : aspartate aminotransferase, HBV-DNA : hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid

現病歴：1999年2月より、慢性肝炎にて治療を受けていたが、2000年9月より食後膨満感、腹部膨隆、悪心、嘔吐がみられ入院、精査の結果、慢性肝炎による十二指腸狭窄と診断され2000年11月22日十二指腸狭窄のため胃切除術を受けた。手術とともに赤血球MAPおよび新鮮凍結血漿(FFP)それぞれ8単位(8名の供血者により)の輸血を受けた。術後経過は良好でalanine aminotransferase(ALT)やaspartate aminotransferase(AST)など異常は認めなかったが、経過観察として生化学検査とともにHBs抗原検査が行われHBs抗原の陽転が認められた(術後3カ月目、2001年2月13日)。ALT,ASTは一過性の上昇が認められた後正常化した。

検査成績(Table 1)：患者は1999年10月(今回の輸血の13カ月前)に赤血球MAP2単位の輸血を受けたが、その当時およびそれ以後、今回の輸血までに3回の検査ではHBs抗原は陰性であった。HBV-DNAは日赤標準法で1999年10月お

よび今回の輸血前検体では陰性であった。その他、今回の輸血前検査でHBe抗原、HBc抗体は陰性で、ALT,ASTも正常範囲であった。

輸血後(術後)の検査では2001年2月13日(輸血後3カ月)の検査でHBs抗原の陽転を認め、同年2月20日の検査ではHBe抗原、HBV-DNAが陽性となった。ALT,ASTは一過性の上昇後正常化した。同年4月6日にはHBs抗原の陰性化、HBs抗体の出現。その後HBc抗体(IgM-antiHBc)が出現した。HBV-DNAはALTの正常化とともに陰性化した。

供血者の検査成績：輸血によるHBV感染が疑われたので、前記8名の供血者の保管検体を用いて日赤標準法による個別PCR検査を行った。そのうちの1本から(2000年10月30日400ml採血)HBV-DNA陽性血が認められた。本供血者は1995年より献血歴があり、HBs抗原、HBc抗体、50本プールによるNATスクリーニングは全て陰性であった。但し、HBc抗体は2<sup>4</sup>(日赤では2<sup>5</sup>

以上を陽性としている)をしめしたときもみられたが, ALT や AST の値に異常を認めなかった. 更に患者および供血者の HBV の検査では両者とも subtype は adr であった. Pre S1・pre S2 を含む領域の semi-nested PCR direct sequencing は検査した範囲ではプロモター領域に変異を有する genotype C で両者は一致したので, 献血による HBV 感染と判断した. なお供血者血液中の HBV 濃度は  $1.2 \times 10^2$ /ml であった. その後供血者に再検をお願いしたところ快く承諾され, 2001 年 3 月 22 日の結果は HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体 (HI の力価は  $2^4$  陰性で, PCR による HBV・DNA は陽性であった).

なお本感染の原因となった輸血は 400ml 献血由来の FFP であったが, 同じ採血の 400ml MAP は他の患者に輸血されていたが, 患者は輸血後 41 日目に原疾患 (胃癌) で死亡していた. また本供血者のそれ以前の献血血液による輸血での感染は調べうる範囲では確認できなかった.

### 考 察

日本赤十字社血液センターでは HBs 抗原, HBc 抗体検査に加えて, NAT の導入により輸血血液の安全性は高められている. 1997 年 4 月に HBc 抗体の合格判定基準の改定が行われ, HI 値  $2^6$  を  $2^5$  未満に改めるとともに, 過去の検査履歴を照合し, 陽性の場合には供給しないことによって HBV キャリアからの感染を大幅に減少させてきた. 1999 年 10 月からは NAT (最初 500 本プール, 2000 年 2 月からは 50 本プールで) の導入によって感染初期のウィンドウ期の HBV 検出や持続感染キャリアで変異を起こしたものの, またウイルスレベルが極端に低いものなどの検出に威力を発揮している. 更に HBV と HBs 抗体や HBc 抗体の共存によって血清学的方法では HBs 抗原が検出できないものの検出にも NAT は有用である<sup>1)</sup>. しかし, 現行の 50 本プール NAT スクリーニングでは献血検体の HBV は 500~1,000 コピー/ml が検出限界といわれているので, 現行のスクリーニング系においても検出できない場合が存在することが議論されている<sup>2,3)</sup>. 本症例の供血者は 5 年の献血歴があり常に輸血可能な基準を満足し, 患者に

供血されていたが, この供血者血液による感染が疑われ, 保管検体による遡及調査により, 疑われた検体およびそれ以前の検体より HBV DNA が検出され, 更に同検体と患者血中の HBV の塩基配列が一致したことにより, 本輸血による感染であることが認められた.

多くの方が HBs 抗原陰性で HBV DNA 陽性のキャリアの存在を報告している<sup>1)-7)</sup>. その中には HBV 濃度が非常に低いものもある<sup>6)</sup>. われわれの症例で HBs 抗原陰性, HBc 抗体陰性, 50 本プールの PCR でも陰性 (再検による個別 PCR では陽性) であったが感染が成立した. 現在日赤が採用している基準では HBc 抗体価  $2^5$  以上では輸血および分画製剤の原料血としては使用しないことになっているが, 佐藤らは HBs 抗原陰性, HBc 抗体  $2^5$  の血液中の 29.3% に HBV DNA を認めている<sup>4)</sup>. このことは  $2^5$  未満の献血血液にも HBV を有するものがある可能性を示唆しており, その中には本症例のように現在の NAT スクリーニングでも検出できないものがあることが認められた. 1999 年 6 月 10 日に厚生省より通知された輸血療法の実際に関する指針では<sup>8)</sup> 肝炎の臨床症状あるいは肝機能の異常所見が把握できなくても肝炎ウイルスに感染している場合があるので, 輸血後 3 カ月, できれば 6 カ月程度, 定期的に肝機能検査と肝炎ウイルス関連マーカーの検査を行う必要があるとしている. 本症例も輸血後約 3 カ月目に HBs 抗原の陽転が認められた. これらのことは輸血療法後はウィンドウ期あるいは本症例のようにキャリアからの肝炎ウイルスの感染の可能性を考慮し厚生労働省の指針に従って注意深く対応しなければならないことがしめされた.

### 文 献

- 1) Japanese Red Cross NAT Screening Research Group: Nationwide nucleic acid amplification testing of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 for blood transfusion and follow-up study of nucleic acid amplification positive donors. Jpn. J. Infect. Dis., 53: 116-123, 2000.
- 2) 佐藤進一郎, 加藤俊明, 池田久實: 高感度 HBs

- 抗原スクリーニングの有効性 . 血液事業 , 23 : 141-143, 2000.
- 3) 鈴木雅治 , 森川昌美 , 柳沢睦美 , 他 : PRISM HbsAg 検査により見出された低濃度 HBs 抗原を有する HBV 持続感染例について . 日輪会誌 , 46 : 210, 2000.
- 4) 佐藤功栄 , 星 友二 , 大沼 均 , 他 : HBs 抗原陰性 , HBc 抗体陽性の日本人の輸血血液における HBV-DNA の検出 . 血液事業 , 23 : 543-550, 2000.
- 5) Prince, M.A., Lee, D-H., Brotman, B. : Infectivity of blood from PCR-positive, HbsAg-negative, and anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion*, 41 : 329-332, 2001.
- 6) Saito, T., Shinzawa, H., Uchida, T., et al. : Quantitative DNA analysis of low-level hepatitis B viremia in two patients with serologically negative chronic hepatitis B. *J. Med. Virol.*, 58 : 325-331, 1999.
- 7) Tabor, E., Purcell, R.H., Gerety, R.J. : Primate animal models and titrated inocula for the study of human hepatitis A, hepatitis B, and non-A, non-B hepatitis. *J. Med. Primatol.*, 12 : 305-318, 1983.
- 8) 血液製剤調査機構 . 血液製剤の使用にあたって . 薬業時報社 , 東京 , 1999 年 : P42.
-