

報 告

非加熱血液凝固因子製剤の投与を疑われた患者の C型肝炎ウイルススクリーニング検査

豊田 尚子 梶村 克成 高木 基成 佐川 公嬌

久留米大学病院臨床検査部

(平成14年8月9日受付)

(平成14年9月6日受理)

HEPATITIS C VIRUS (HCV) SCREENING IN PATIENTS WHO MAY HAVE BEEN TREATED WITH UNHEATED COAGULATION FACTOR PREPARATIONS

Naoko Toyoda, Katsunari Kajimura, Motoshige Takaki and Kimitaka Sagawa
Department of Laboratory Medicine, Kurume University Hospital

Under the guidance of the Ministry of Health, Labor and Welfare, screening tests for viral hepatitis (HCV antibody : HCV-Ab and HBs antigen : HBs-Ag) were carried out at Kurume University Hospital during the period from April 2001 to July 2001 for patients who were suspected of having been administered unheated coagulation factor preparations contaminated with hepatitis viruses. One-hundred and five patients who had been treated at Kurume University Hospital or other medical facilities (31 males and 74 females), ranging from 10 to 74 years of age, visited the Outpatient Department to have the examinations. Thirteen of 105 patients (12.4%) were HCV-Ab-positive, 6 (5.7%) were in the HCV-Ab gray zone and 1 (1%) was HBs-Ag-positive. Ten of 105 patients (9.5%) showed both HCV-Ab- and HCV-RNA-positive results. To confirm the histories of administration of unheated coagulation factor preparations or blood transfusion, we attempted to examine the medical records of 72 patients who had been treated in Kurume University Hospital. Records of 19 patients could be examined. Among these, however, we found no records showing administration of unheated coagulation factor preparations. Fifteen patients were transfused with blood components, six (33.3%) of whom were HCV-Ab-positive. These results suggest that testing for viral hepatitis in patients who have been transfused with blood components may positively impact their quality of life.

Key words : HCV infection, unheated coagulation factor preparations, blood transfusion

はじめに

厚生労働省は、2001年3月28日に、肝炎ウイルスで汚染された非加熱血液凝固因子製剤を、血友病以外の患者に投与した可能性がある医療機関805施設を公表した。これらの医療機関に非加熱製剤が納入された1972年から1988年の間に入院した患者に、公表した医療機関で肝炎ウイルス検査を受けることを呼びかけた。久留米大学病院も

公表リストに含まれていたため、2001年4月2日より同年7月31日まで、病院内の感染対策委員会を中心となって非加熱血液凝固因子製剤による肝炎ウイルス感染のスクリーニング検査体制を構築した。この4カ月間に、非加熱血液凝固因子製剤を受けた可能性がある患者105名が来院し、スクリーニング検査を受けた。また、カルテ検索も同時におこなった。本論文ではその結果について

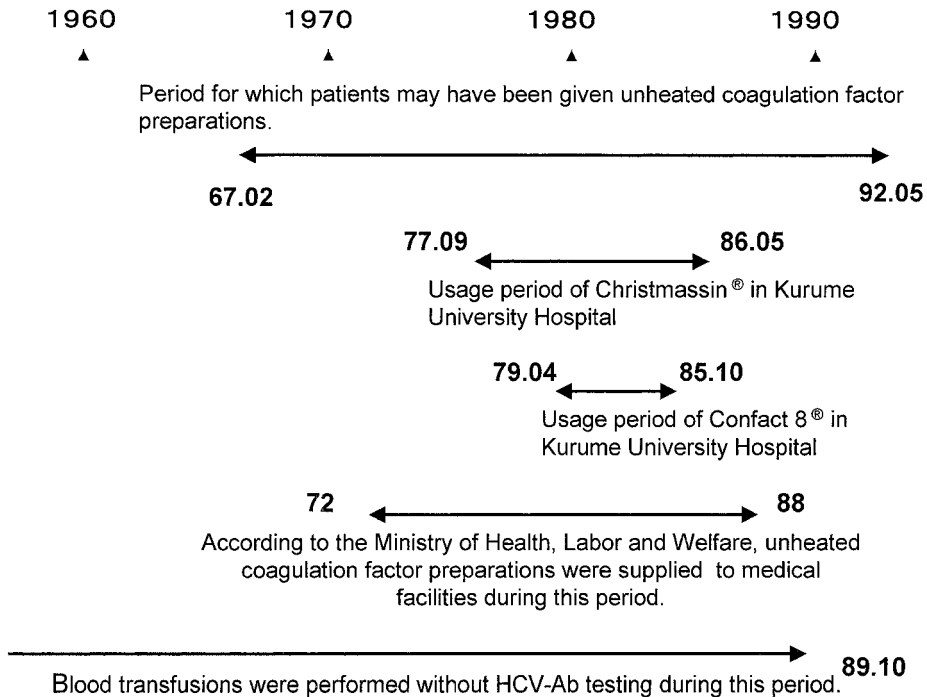


Fig. 1 Period of usage of unheated coagulation factor preparations and untested blood transfusions

報告する。

厚生労働省は、2002年3月7日に非加熱血液凝固因子製剤を使用した血友病以外の患者における、肝炎ウイルス感染に関する調査研究の速報値を発表した。それによると非加熱血液凝固因子製剤使用が確認された患者のHCV-RNA（RT-PCR法）陽性率は29.9%，HCV抗体陽性率は52.0%という報告であった。

対象と方法

久留米大学病院で使用されていた非加熱血液凝固因子製剤はクリスマス®；ミドリ十字（在庫期間は1977年9月5日～1986年5月31日）とコンファクト8®；化血研（在庫期間は1979年4月19日～1985年10月31日）であった。また、厚生労働省によると医療機関に非加熱血液凝固因子製剤が納入された時期は1972年から1988年までであった。なお、輸血用血液に対してHCV抗体検査（C100-3抗体）が実施されるようになったのは1989年11月以降であり、1992年2月以降の検査

法はPHA法やPA法である¹⁾（Fig.1）。

患者からの問い合わせを久留米大学病院感染対策委員会の担当者が電話で受け、投与された疑いのある患者については、カルテ調査をおこなう前に、久留米大学病院に来院してもらいスクリーニング検査（HCV抗体：PHA法；HCV-PHAダイナボット；ダイナボット社，HBs抗原：EIA法；HBs-Agダイナパック；ダイナボット社）を受けてもらった。その時に、患者に診療内容や診療時期を記入してもらった。まとめると、患者105名（男31名、女74名）、診療を受けた医療機関は、久留米大学病院が72名、その他の医療機関が33名、年齢は10歳から74歳、投与を受けた可能性がある時期は患者申告によれば、1967年2月から1992年5月までであった。スクリーニング検査の結果報告は郵送し、陽性が判定保有の場合は久留米大学病院の消化器病外来の肝疾患専門医に再受診してもらった。その時、HCV-RNA（RT-PCR法；アンブリコアHCV v2.0；ロシュ社）と肝機能検査

Table 1 Results of screening tests

Diagnosis or treatment	No. of patients	HCV-Ab		HBs-Ag
		Positive	(±)	Positive
Gynecological surgery	23	1	2	1
Childbirth	22	1	2	0
Cardiovascular surgery	16	7	0	0
Orthopaedic surgery	8	1	0	0
Neurosurgery	7	1	0	0
Digestive tract and liver surgery	6	1	0	0
Traffic injury	3	0	0	0
Melena neonatorum	3	0	0	0
Thoracic surgery	3	0	0	0
Thrombocytopenia	2	0	0	0
Hepatitis C	1	1	0	0
Ophthalmological surgery	1	0	0	0
Urological surgery	1	0	0	0
Burn injury	1	0	1	0
Unknown	8	0	1	0
Total number	105	13	6	1
Percentage		12.4%	5.7%	1%

(±): gray zone, namely non-specific immunoreaction, early-stage infection or previous infection

Table 2 Results of HCV-RNA and liver function testing in HCV-Ab-positive or HBs-Ag-positive patients.

No.	Sex	Age	Date	Diagnosis or treatment	HCV-Ab	HBs-Ag	HCV-RNA KIU/ml	AST ²⁾ U/L	ALT U/L	LD U/L
1	M	59	83.06	Aortic insufficiency	Positive	Negative	(+) 978	41	23	943
2	F	58	79.06	Duodenal ulcer	Positive	Negative	(+) 318	77	70	434
3	F	47	77.01	Arteriovenous fistula	Positive	Negative	(+)	32	41	346
4	M	45	75.?	Angioma	Positive	Negative	(+) 314	32	43	374
5	F	54	79.07	Cesarean section	Positive	Negative	(+)	36	44	366
6	F	55	80.12	Hysterectomy	Positive	Negative	(+)	19	23	429
7	F	70	81.06	Hip surgery	Positive	Negative	(+) 358	20	17	495
8	F	26	Unknown	Atrial septal defect	Positive	Negative	(+)	22	23	379
9	M	61	85.02	Aortoiliac bypass grafting	Positive	Negative	(+) 1,290	138	74	613
10	F	58	Unknown	Hepatitis C	Positive	Negative	(+) 447	40	26	555
11	F	51	84.12	Maxillary sinus tumor	Positive	Negative	(-)	15	6	337
12	M	42	79.07	Cardiac surgery	Positive	Negative	nt ¹⁾	nt	nt	nt
13	M	17	85.01	Angiectopia	Positive	Negative	(-)	21	27	347
14	F	27	84.07	Burn injury	(±)	Negative	(-)	24	18	352
15	F	69	89.?	Uterine cancer	(±)	Negative	(-)	24	19	373
16	F	66	85.05	Myoma of the uterus	(±)	Negative	(-)	17	12	428
17	M	17	85.05	Unknown	(±)	Negative	(-)	24	15	1,049
18	F	46	85.07	Delivery	(±)	Negative	(-)	16	12	444
19	F	52	75.11	Delivery	(±)	Negative	(-)	22	16	404
20	F	60	82.11	Uterine cancer	Negative	Positive	nt	24	21	484

¹⁾ not tested ²⁾ normal range, AST: 13~33U/L; ALT: male 8~42, female 6~27U/L; LD: 261~483U/L

(AST, ALT, LD)をおこなった。その後、久留米大学病院で診療を受けた患者72名のカルテ調

査をおこない、輸血歴や非加熱血液凝固因子製剤投与歴を調べた。

Table 3 History of blood transfusion and administration of unheated coagulation factor preparations

No.	Sex	Age	Date	Diagnosis or treatment	HCV-RNA	Coag. f. ¹⁾	Volume of blood transfusion
HCV-Ab Negative							
1	F	72	85.10	Unknown	nt ²⁾	3)	2 U
2	F	64	85.08	Gastric cancer	nt		43 U
3	F	10	92.05	Atrial and ventricular septal defect	nt		1 U
4	M	21	82. ?	Tetralogy of Fallot	nt		Transfused, but volume unknown
5	M	28	84.07	Funnel breast	nt		
6	F	35	75.07	Congenital hip joint dislocation	nt		
7	M	53	76.01	Femoral fracture	nt		
8	F	26	88.07	Congenital hip joint dislocation	nt		-(Autologous blood 4 U) ⁴⁾
9	F	36	81.07	Valve stenosis	nt		4 U
10	M	51	86.02	Dissecting aortic aneurysm	nt		30 U
11	M	30	87.06	Fibroblastic tumor	nt		10 U
12	M	26	79.08	Cardiac surgery	nt		45 U
13	M	26	78.01	Ventricular septal defect	nt		8 U
HCV-Ab Positive							
14	F	50	84.12	Maxillary sinus tumor	Negative		12 U
15	M	16	85.01	Angiectopia	Negative		Transfused, but volume unknown
16	M	58	83.06	Aortic insufficiency	Negative		26 U
17	F	25	81.03	Atrial septal defect	Positive		10 U
18	M	60	85.02	Aortiliac bypass grafting	Positive		80 U
19	M	41	79.07	Cardiac surgery (three times)	nt		13 U

1) Coagulation factor preparations 2) not tested 3) not administered 4) Autologous blood was transfused

結果および考察

スクリーニング検査の結果を Table 1 に示す。診療内容は、婦人科が 23 名、産科が 22 名と他に比べると多く、次いで各種の外科手術が続いている。HCV 抗体陽性者は 105 名中 13 名 (12.4%)、判定保留 6 名 (5.7%) であった。循環器系手術を受けた患者 16 名中 7 名 (43.8%) が HCV 抗体陽性で高い陽性率を示した。

なお、HBs 抗原陽性者は産婦人科系手術を、受けた患者 1 名 (約 1%) であったがカルテ検索ができなかったため、診療内容の詳細は不明である。また、この患者の HCV 抗体は陰性であった。

HCV 抗体陽性者および判定保留者の HCV-RNA と肝機能検査の結果、および HBs 抗原陽性者の肝機能検査の結果を Table 2 に示す。HCV 抗体陽性者 13 名の HCV-RNA 検査では 10 名が陽性、2 名が陰性、1 名は未検査であった。HCV-RNA 陽性者の肝機能 AST (GOT) は平均 46U/L、ALT (GPT) は平均 38U/L、LD は平均 493U/L でやや高値であった。HCV 抗体判定保留 6 名の

HCV-RNA は陰性であり、No. 17 の LD : 1,049U/L を除いて肝機能検査は正常値内にあった (Table 2)。

また、年齢別に分けた HCV 抗体陽性の割合は、10 代 (n=7) が 14.3%、20 代 (n=12) が 8.3%、30 代 (n=14) が 0%、40 代 (n=16) が 18.8%、50 代 (n=36) が 16.7%、60 代 (n=16) が 12.5%、70 代 (n=4) が 0% となり、若年齢層でも高い陽性率をしめした。加齢と共に HCV 抗体陽性者が増加する²⁾という傾向は、この対象群には当てはまらなかった。

久留米大学病院で治療を受けた患者 72 名の非加熱血液凝固因子製剤投与歴および輸血歴をカルテによる遡及調査をおこなった。しかし、カルテの保存期限が 5 年とされているためか 10 年前のカルテが保存されている例が少数であった。最終的に、19 名のカルテを検索することができた。(Table 3)内訳は外科 14 名、整形外科 3 名、耳鼻咽喉科 2 名であった。この中の 19 名のカルテには非加熱血液凝固因子製剤の投与の実績は記載され

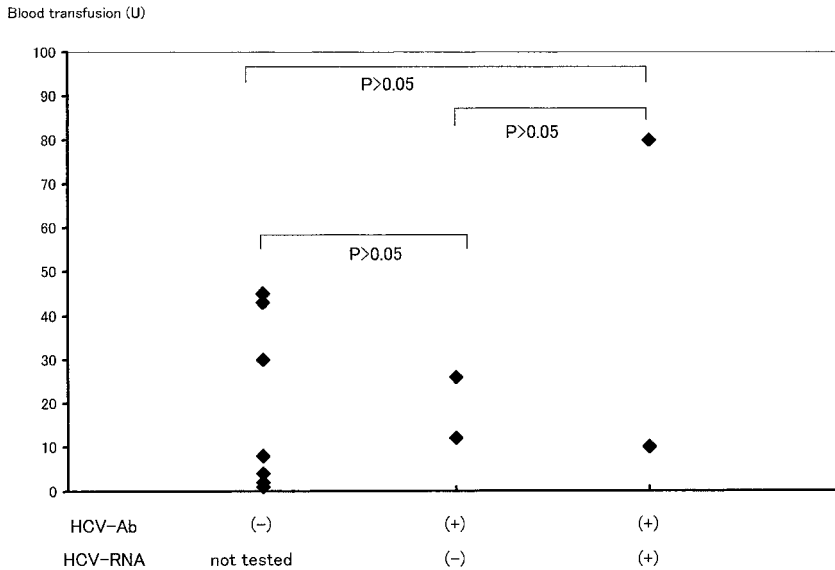


Fig. 2 HCV infection and blood transfusion

ていなかった .No. 5 ,6 ,7 の患者には輸血実績は認められなかった .No. 8 の患者は自己血輸血を受けていた .

MAP 1 単位を 140ml , FFP 1 単位を 80ml として計算すると , 総輸血量(自己輸血は除く)は HCV 抗体陰性者(n = 13)では輸血量 0 から 45U , HCV 抗体陽性で HCV-RNA 陰性者(n = 3 で輸血量が検索できたのは 2 名)は 12U と 26U , HCV 抗体陽性で HCV-RNA 陽性者(n = 2)は 10U と 80U であった .

以上のデータを基にして , 3 つのグループ(HCV-Ab は陰性 , HCV-Ab は陽性で HCV-RNA は陰性 , HCV-Ab は陽性で HCV-RNA も陽性)の輸血量と HCV 感染の関連を調べた . t 検定では 3 グループ間には $P > 0.05$ となり , 有意差は認められなかった (Fig. 2) .

確率的に考えると , 輸血量が多ければ多いほど HCV 感染の危険性が増えると思われる . 今回のカルテ検査では , カルテを保存していたのが 4 つの科で , 19 名しか検索できなかったため , 有意の差が認められなかったと思われる .

HCV 抗体陽性患者の割合をまとめると , 検査を受けた患者(n = 105)の陽性率は 12.4% , 久留米

大学病院にて診療を受けた患者(n = 72)の陽性率は 16.7% , カルテにて検索できた患者(n = 19)の陽性率は 31.6% , 輸血が確認できた患者(n = 15)の陽性率は 33.3% であった . また , 検査を受けた患者のうち , HCV 抗体陽性で HCV-RNA 陽性の C 型肝炎キャリアは 9.5% であった .

今回の調査の本来の目的は , 非加熱血液凝固因子製剤の投与を受けた患者の HCV 感染を調べるものであった . しかし , 非加熱血液凝固因子製剤の投与は確認されず , 輸血を受けた患者に高率に HCV 感染が発生していた . 肝機能は正常値内にあるか , やや高値で , 無症候キャリアと考えられる . このまま放置すると肝硬変 , 肝癌と移行する危険性があると思われる . 日本肝癌研究会の全国原発性肝癌に関する追跡調査 第 11 報によると , 1990 年から 1991 年の 2 年間 , 原発性肝癌の成因は 68.9% が HCV によると報告している³⁾ .

また , HCV 感染が原因となって肝臓以外の臓器や組織に傷害を及ぼすことが報告されている^{4,5)} . クリオグロブリン血症 , 悪性リンパ腫 , 口腔癌などがあげられる . また , 中枢神経に影響を与え , 精神活動が障害されるという報告もある . HCV 感染が肝疾患以外のリスクファクターになってい

ることも認識しなければならない。

過去に輸血歴のある人は、今後の質の高い生活を送るためにも、HCV 抗体検査を受ける必要があると思われる。

結 語

1) スクリーニング検査を受けた患者のうち、HCV 抗体陽性率が12.4%、HCV キャリアは9.5%であった。

2) カルテ検索ができた患者の中では、非加熱血液凝固因子製剤の投与は確認できなかった。

3) カルテ検索において、手術を受けた経歴のある患者でHCV 抗体陽性者は、輸血を受けていた。

4) 輸血歴が確認できた患者のHCV 抗体陽性率は33.3%であり、HCV ウイルスキャリアは13.3%であった。

文 献

- 1) 西岡久壽彌：感染経路：輸血後C型肝炎，編者 鈴木宏，C型肝炎 診療の進歩，へるす出版，東京，1996，65-74.
- 2) 吉澤浩司：輸血とC型肝炎 MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW, 37(2): 114-125, 1992.
- 3) 日本肝臓研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告 第11報，肝臓，36: 208-217, 1995.
- 4) 長尾由実子，佐田通夫：C型肝炎ウイルスと肝外病変．日本消化器病学会雑誌，96(11): 1249-1257, 1999.
- 5) Forton, D.M., Tomas, H.C., Murphy, C.A., Allsop, J.M., Foster, G.R., Main, J., Wesnes, K.A., Taylor Robinson, S.D. : Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease, Hepatology, 35(2): 433-439, 2002.