

Occult HBV carrier から供血された血液の輸血により B 型肝炎ウイルス感染が強く疑われた 1 例

花田 大輔¹⁾ 紀野 修一¹⁾ 河原 好絵¹⁾ 山内 紫織¹⁾ 友田 豊¹⁾
川田 大輔²⁾ 藤田 智²⁾ 森下 勝哉³⁾ 佐藤進一郎³⁾ 池田 久實³⁾

個別の核酸増幅検査 (NAT) で検出し得なかった B 型肝炎ウイルス (HBV) を含む血液の輸血による HBV 感染症例を経験した. 交通外傷による多臓器損傷が認められた 20 歳代男性に対し, 赤血球濃厚液を 24 単位 (12 ドナー), 新鮮凍結血漿を 16 単位 (8 ドナー), および, 濃厚血小板を 35 単位 (2 ドナー) 使用した. 輸血後感染症検査で HBV-DNA が陽性であったため, 輸血前保存検体の検査を行ったが, HBV 関連マーカー (HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体) はすべて陰性であった. 供血した 22 ドナーの保管検体の個別 NAT もすべて陰性であったが, そのうちの 1 人は再度の献血で, NAT が陽転化した. HBc 抗体弱陽性でもあったため, occult HBV carrier とみなされた. 輸血による感染の発端はこのドナー由来の FFP であった. 現在の検査感度や日赤の輸血用血液の可否基準では occult HBV carrier からの血液を確実に排除することは困難である. 適正に輸血を行ってもウイルスに感染する可能性があるため, その感染と輸血との因果関係を証明するためには輸血前検体保存が必須である.

キーワード: 輸血後 HBV 感染, occult HBV carrier, 個別 NAT, 輸血後感染症検査

はじめに

日本赤十字社では 1999 年 10 月から 500 本プールで核酸増幅検査 (nucleic acid amplification test : NAT) を開始し, 2000 年 2 月からは 50 本プール, 2004 年 8 月より 20 本プールとなり, 輸血による B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染はほぼ防止できるようになった^{1)~4)}. 今回, 個別 HBV-NAT でも検出できなかった低濃度 HBV キャリア, いわゆる occult HBV carrier からの血液の輸血による HBV 感染が強く疑われたので報告する.

症 例

症 例: 20 歳代の男性.

主 訴: 交通外傷.

既往歴, 家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 2010 年 9 月, 交通外傷にて当院救急外来に搬入され, 急性硬膜下血腫, 第 6 頸椎骨折, 頸椎損傷, 脾損傷, 腹腔内出血, 左脛骨骨折などの多発外傷を認めた. 脾損傷に対してカテーテルによる血管塞栓術が行われた. カテーテル治療中に急性硬膜下血腫が増悪し, 開頭血腫除去術が実施された. その後, 左脛骨骨折に対し観血的骨接合術が実施され, 2010 年 11 月に退

院した. 治療経過中に赤血球濃厚液 (Red Cells Concentrates-Leukocytes Reduced : RCC-LR) を 24 単位 (12 ドナー), 新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma-Leukocytes Reduced : FFP-LR) を 16 単位 (8 ドナー), 濃厚血小板 (Platelet Concentrate-Leukocytes Reduced : PC-LR) を 35 単位 (2 ドナー) 輸血された (Fig. 1). 輸血療法の実施に関する指針に基づいて, 最終輸血から 119 日後に輸血後感染症検査として, HBV-DNA, C 型肝炎ウイルスコア抗原, ヒト後天性免疫不全症候群ウイルス-抗原/抗体検査を行った.

検査成績

1. 受血者検査 (Fig. 1)

2011 年 1 月に当院で行った輸血後感染症検査の結果は, HBV-DNA (TaqMan 法) が $4.5 \log \text{ copy/ml}$ と陽性であった. 輸血前感染症検査が行われていなかったため, 輸血部門で凍結保存していた 2010 年 9 月の輸血前検体で HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体を検査したところ, すべて陰性であった. 輸血による HBV 伝播の可能性を考え, 血液センターに報告し, 患者輸血前検体の HBV-NAT を依頼した. HBV-NAT は陰性で, 輸血

1) 旭川医科大学病院臨床検査・輸血部輸血・細胞療法部門

2) 旭川医科大学救急医学講座

3) 北海道赤十字血液センター

〔受付日: 2011 年 9 月 12 日, 受理日: 2012 年 1 月 10 日〕

	Sep.10	Oct.10	Nov.10	Dec.10	Jan.11	Feb.11	Mar.11	Apr.11
HBs-Ag(CLIA)	—		—			—	—	—
Anti-HBs(CLIA)			—			—	+	
Anti-HBc(CLIA)						+	+	
HBV-DNA(PCR)	—				+		—	—
HBe-Ag(CLEIA)					—	—	—	
Anti-HBe(CLEIA)						+	+	

↑

Sep.2010~Oct.2010
Blood Transfusion

RCC : 24 units (12 donors)
FFP : 16 units (8 donors)
PC : 35 units (2 donors)

↑

Post-transfusion
viral examination
(Jan,2011)

Fig. 1 Clinical course and changes in HBV marker

Between September 2010 and October 2010, the patient received 24 units of RCC derived from 12 donors and 16 units of FFP derived from 8 donors, and 35 units of PC derived from 2 donors.

The patient underwent post-transfusion viral examination in January 2011. Although, in September 2010, he showed negative for HBV markers, in January 2011 his HBV-DNA turned positive.

RCC: red cell concentrate, FFP: fresh frozen plasma, PC: platelet concentrate, CLIA: chemiluminescence immunoassay, CLEIA: Chemiluminescent Enzyme Immuno Assay, PCR: polymerase chain reaction, (+): positive, (-): negative

前のHBV感染は否定的であった。2011年2月の再来院時にはHBc抗体とHBe抗体は陽性であったが、HBs抗原、HBe抗原およびHBV-NATは陰性化した。IgM-HBc抗体は測定していなかった。臨床的に急性肝炎を疑う症状や肝機能検査値異常はなく、投薬を含む肝炎関連の治療は行われていない。

2. 供血者検査

患者に用いられた血液製剤のドナー22名について遡及調査が行われた。個別HBV-NATはすべて陰性であった。しかしながら、本例の遡及調査中に、そのドナー22名のうちの1名が再度献血を行い、その血液を含む20本プールNATが陽性になり、さらに個別NATで検索した結果、当該ドナーの血液がHBV陽性であることが判明した。当該ドナーは1999年から年2回のペースで献血をしている複数回献血者であった。2005年以降のデータでは常にHBc抗体は弱陽性(受身赤血球凝集反応にて抗体価16倍以下)であった。本症例のHBV陽転原因となった血液製剤は当該ドナー由来のFFPであることが強く疑われた。このドナーに関しては過去の血液の遡及調査実施中とのことである。

3. 受血者と供血者のHBV-DNA 相同性

日本赤十字社中央血液研究所にて患者の輸血後検体と当該供血者検体のHBV-DNAの α 領域(PreS/S領域

を含むP領域の前半部)の塩基配列をPCR direct sequence法により比較した結果、99.2%の相同性を認めた。また、両者のHBV-DNAはgenotype Cであり、輸血によるHBV感染が強く疑われた。塩基配列からsubtypeはadrと推察された。

考 察

供血者の感染症スクリーニングは血清学的検査に加え、1999年10月から500本プールでNATが始まった。NATは2000年2月からは50本プール、2004年8月からは20本プールになり、2008年8月からは検出感度が向上した改良NATが実施されている。さらに2008年1月~7月にかけて血清学的検査は凝集法から化学発光免疫酵素測定法(CLEIA法)に変更された。その結果、極めて安全な輸血製剤の確保が可能となっている。しかしながら、まだ年間10例前後の輸血HBV感染症例が報告されている^{1)~4)}。その原因血の約半数がウインドウ期によるもので、残りの半数は感染既往血(HBc抗体弱陽性)によるものである。これらの多くは個別NAT陽性によるものである。本症例のようにHBc抗体弱陽性で個別NAT陰性の血液製剤が輸血され、HBV感染が確認されたのは第2報目である。第1報は2006年に梶本らによって報告された⁵⁾。輸血HBV感染の原

因と考えられた HBc 抗体弱陽性・個別 NAT 陽性ドナー (occult HBV carrier) の遡及調査で、個別 NAT 陰性の同一ドナー由来血液の受血者 3 名に輸血 HBV 感染が確認された。これまでに HBV 感染の初期である HBs 抗原と HBV-DNA が陰性を示すウインドウ期に献血された血液による急性 B 型肝炎発症の報告は散見されるが^{6)~8)}、occult HBV carrier からの血液を輸血したことによる肝炎発症報告は少ない⁹⁾¹⁰⁾。Satake らは日本における遡及調査で、ウインドウ期血液と occult HBV carrier からの血液を輸血した際、感染性はウインドウ期が 50%、occult HBV carrier が 3% であり、感染性の強さに違いがあることを報告している¹¹⁾。

日本赤十字血液センターはスクリーニング NAT のプール本数を減らして検出感度を向上させてきた。また、検査技術の進歩により NAT の感度も向上しているが、完全にウイルスの感染を防ぐことはできないことが改めて示された。Occult HBV carrier の個別 NAT は検出感度以下となり、陰性になることはあるが、HBc 抗体は弱いながらも陽性を示す。現在の日本赤十字社の輸血用血液製剤としての不適基準は CL4800 システム (富士レビオ社) において、HBc 抗体 C.O.I \geq 12.0 かつ HBs 抗体 $<$ 200mIU/ml となっている。北海道赤十字血液センターによると、現行基準での製剤不適率は 0.2% であるが、感染既往血を排除するため検査基準を HBc 抗体 C.O.I \geq 1 に引き下げた場合の不適率は 3.1% と試算され、安定供給への影響は少ないとしている。これは北海道が HBV 感染率の高い地域であるからである。一方、石藤らの報告によると、東京管内の HBc 抗体陽性率は北海道管内に比べて極めて低いので、基準を引き下げても影響は少ないと報告している¹²⁾。したがって、輸血用血液からの感染既往血排除については、安全性と安定供給の面から議論すべきことであるが、安全対策を強化する必要がある。今後の HBc 抗体検査基準変更やその他の安全対策に期待したい。

本症例は輸血から約 4 カ月後に輸血後感染症検査を行ったところで HBV-DNA が陽転していた。当院では最終輸血から 2 カ月以上経過した時点で、輸血後感染症検査対象患者を輸血部門システムから抽出し、病院情報システムに登録されている住所宛にダイレクトメール (DM) で「輸血後感染症検査のおすすめ」を送付している¹³⁾。また、輸血によるウイルス伝播の因果関係を証明する上で輸血前検体の検討は重要であるが、当院では交差適合試験後の患者血漿を約 2ml 分取し、約 2 年間凍結保存している。本症例では 3 本の輸血前患者血漿が凍結保存されていた。輸血前感染症検査は実施されていなかったが、輸血前保存検体の遡及検査で患者は輸血前に HBV に感染していなかったことを証明できた。その後、HBV-DNA 相同性検査の結果、輸血に

よる HBV 伝播が強く疑われた。当院では輸血前保存検体には交差適合試験用検体の残血漿を分取したものを凍結しているため、FFP や PC のみを輸血する患者については輸血前保存検体が確保できていないのが実情である。また、小児についても残血漿がほとんど残らないので、輸血前検体の確保はできていない。東海地区の医療機関における調査では¹⁴⁾、輸血前保存検体は、赤血球輸血に限れば 84.9% の施設で保存されているが、FFP、PC を含むと輸血前の検体を保存している施設は 40.3% であった。当院も含め、FFP や PC のみを輸血し、それが原因でウイルスに感染したか否かを輸血前検体で精査できない施設が多いと予想される。輸血が原因と考えられる感染例の調査や感染被害救済制度の適用のためには、すべての輸血症例に対し、輸血前検体を保存しておくシステムを構築しておくことが重要であろう。また、輸血前保存検体は輸血によるウイルス感染の証明に重要であるが、輸血後検査陽性例の輸血前の状況を知るためにも重要である¹⁵⁾。本症例を経験し、輸血前検体保存の重要性を改めて再認識し、当院でも FFP、PC のみを輸血する患者の輸血前検体保存について検討したいと考えている。

結 語

個別 HBV-NAT 陰性供血者からの輸血であったにも関わらず、HBV 感染が強く疑われた症例を経験した。現時点では occult HBV carrier からの血液の輸血を確実に排除することは困難と考えられるが、今後何らかの対策が立てられることを期待する。輸血によるウイルス感染が疑われた場合、それを証明するためには輸血前検体保存が必須である。

文 献

- 1) 日本赤十字社：輸血情報，0707-108, 2006.
- 2) 日本赤十字社：輸血情報，0807-113, 2007.
- 3) 日本赤十字社：輸血情報，0908-120, 2008.
- 4) 日本赤十字社：輸血情報，1010-125, 2009.
- 5) 梶本昌子，藤井基裕，松本善行，他：Occult HBV carrier による感染事例から得られた知見について。日本輸血・細胞治療学会誌，52：599—606, 2006.
- 6) Jongerius JM, van der Poel CL, van Leeuwen EF: A simple strategy to look back on posttransfusion hepatitis B in a multitransfused patient. Vox Sang, 75: 66—69, 1998.
- 7) Soldan K, Barbara JA, Dow BC: Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection in the UK: a small and moving target. Vox Sang, 83: 305—308, 2002.

- 8) Wendel S, Levi JE, Biagini S, et al: A probable case of hepatitis B virus transfusion transmission revealed after a 13-month-long window period. *Transfusion*, 48: 1602—1608, 2008.
- 9) Inaba S, Ito A, Miyata Y, et al: Individual nucleic amplification technology does not prevent all hepatitis B virus transmission by blood transfusion. *Transfusion*, 46: 2028—2029, 2006.
- 10) Gerlich WH, Wagner FF, Chudy M, et al: HBsAg non-reactive HBV infection in blood donors: transmission and pathogenicity. *J Med Virol*, 79: S32—S36, 2007.
- 11) Satake M, Taira R, Yugi H, et al: Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion*, 47: 1197—1205, 2007.
- 12) 石藤牧子, 海野 理, 小林 晃, 他: 献血者における HBc 抗体陽性について. *血液事業*, 32: 234, 2009.
- 13) 紀野修一, 友田 豊, 伊藤喜久, 他: 旭川医科大学病院における輸血前・輸血後感染症検査の実施状況. *日本輸血・細胞治療学会誌*, 55: 21—28, 2009.
- 14) 安藤高宣, 丹羽玲子, 片井明子, 他: 東海地区の医療機関における輸血感染症対策の現状—輸血感染症対策に関するアンケート調査報告—. *日本輸血・細胞治療学会誌*, 53: 607—612, 2007.
- 15) 紀野修一, 友田 豊, 伊藤玲美, 他: 輸血前血清を凍結保管していたことで B 型肝炎ウイルス再活性化の経過を調査しえた 1 例. *日本輸血・細胞治療学会誌*, 53: 553—557, 2007.

A HEPATITIS B VIRUS INFECTION BY BLOOD TRANSFUSION FROM AN OCCULT HEPATITIS B VIRUS CARRIER: A CASE STUDY

*Daisuke Hanada*¹⁾, *Shuichi Kino*¹⁾, *Yoshie Kawahara*¹⁾, *Shiori Yamauchi*¹⁾, *Yutaka Tomoda*¹⁾, *Daisuke Kawata*²⁾, *Satoshi Fujita*²⁾, *Katsuya Morishita*³⁾, *Shinichiro Sato*³⁾ and *Hisami Ikeda*³⁾

¹⁾Blood Transfusion and Cellular Therapy, Asahikawa Medical University Hospital

²⁾Department of Emergency Medicine, Asahikawa Medical University

³⁾Hokkaido Red Cross Blood Center

Abstract:

Although post-transfusion hepatitis B virus (HBV) infection has become rare, it has not been eliminated. We experienced a case of HBV infection due to blood derived from HBV nucleic acid amplification test negative donor.

A male patient with multiple injuries received in a traffic accident was admitted to our hospital. Between September 2010 and October 2010, he received 35 units of platelet concentrate derived from 2 donors, 24 units of red cell concentrate derived from 12 donors, and 16 units of fresh frozen plasma derived from 8 donors. At a post-transfusion viral test in January 2011, four months after the last transfusion, HBV-DNA became positive. A look-back study with stored blood samples of the 22 donors was carried out. The results of HBV-NAT of the 22 samples were all negative. The blood sample from one of the 22 donors turned out to be positive for HBV NAT screening, when be donated again. He had been weakly positive for anti-HBc and was regarded as an occult HBV carrier.

Analysis of HBV DNA sequences of the patient and donor showed 99.2% homology. This finding indicates that blood of occult HBV carriers who are negative for HBV-NAT causes transfusion-transmitted HBV infection.

Keywords:

transfusion-transmitted HBV infection, occult HBV carrier, individual NAT, post transfusion viral marker test