

## 輸血後劇症肝炎の経験から得られた感染症検査の改善点と課題

山田千亜希 藤原 晴美 渡邊 弘子 古牧 宏啓 牧 明日加  
 芝田 大樹 永井 聖也 石塚 恵子 金子 誠 朝比奈 彩  
 竹下 明裕

当院にて経験した輸血後劇症肝炎症例を検証し、感染症検査の重要性と課題を改善した。患者は赤血球濃厚液(RCC-LR)を周術期に輸血した。輸血前の感染症検査は全て陰性であったが、輸血95日後より全身状態が急速に悪化し、トランスアミナーゼの急上昇とHBV抗原の陽転化を認め、劇症肝炎と診断された。患者は血漿交換を含む治療を受けたが、不幸な転帰をとった。献血者と患者のHBV genotypeは一致し、患者は生物由来製品感染等被害救済制度による救済給付の対象となった。

本症例を受けて輸血後感染症検査の重要性が再認識され、実施率の向上に努めた。多忙な臨床医に対し、感染症検査の実施時期と検査項目を該当症例ごとに提示した。また患者に対する感染症検査の説明文書を作成し、患者本人に対して輸血部門スタッフが検査の説明を行い、自主的な検査を呼びかけた。他院で検査を行う事例には当該施設に検査結果の送付を依頼し、結果の一括管理を行った。その結果、輸血後感染症検査の実施率は約70%に改善した。輸血部門が積極的に介入し、臨床側と患者双方に輸血後感染症検査の重要性を理解してもらい、検査の遂行率を上げていく必要がある。

キーワード：輸血後肝炎、輸血後感染症検査、遡及調査、患者説明、核酸増幅検査(NAT)

### 緒 言

輸血用血液に対するウイルス核酸増幅検査(NAT)は1997年に世界で初めてドイツにて実施され<sup>1)</sup>、本邦では1999年よりB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)を対象に導入された<sup>2)</sup>。これにより血液製剤の安全性は以前に比べ格段に向上したが、現在でも輸血後感染症はしばしば問題となる<sup>3)</sup>。2010年度の輸血後感染症に関する報告によれば、輸血によるウイルス感染が確認されたのは14症例で、全例が肝炎ウイルスに起因しており、輸血後肝炎への対応は依然重要な課題である<sup>4)</sup>。今回、当院にて経験した輸血後劇症肝炎の症例を詳細に検討した。これにより血液製剤及び輸血後感染症検査における問題点を抽出し、当院の感染症検査を積極的に改善するとともに輸血後感染症検査の重要性と今後の課題を検討した。本症例は当院医療安全委員会の指針に従い、家族の同意を得た上で調査及び報告を行った。

### 症 例

60歳代の患者で、200X年、体調不良のため近医を受診し、その後、原病に対する治療目的で当院へ紹介と

なった。輸血67日前に来院した際、術前感染症検査として、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体を化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)にて測定し、いずれも陰性であった。肝機能検査はAST 20IU/l、ALT 12IU/l、LDH 223IU/lで、全て基準範囲内であった。当院入院後、主治医により輸血に関する説明が行われ、周術期の輸血に関して同意を得た。

輸血1日前、Hb 8.2g/dlで動悸等の貧血症状を認め、赤血球濃厚液(RCC-LR)を計3単位輸血した。この際、輸血前に遡及調査用保存検体を2ml採血した。輸血4日後、Hb 10.4g/dlまで上昇し貧血症状も改善され、輸血7日後に手術が施行された。術中の輸血は行われず、術後は大きな合併症も無かった。輸血21日後、Hb 9.9g/dlと軽度の貧血が認められたが、AST 17IU/l、ALT 15IU/l、LDH 174IU/lで肝機能障害も見られず、術後の経過は良好で、輸血27日後に退院した。

輸血32日後、逆流性食道炎のため他院を受診した際、HBs抗原、HCV抗体をCLEIA法にて測定したところ、いずれも陰性であり、AST 13IU/l、ALT 10IU/l、LDH 187IU/lと肝機能にも異常は認められなかった。

輸血95日後、全身倦怠感などの体調不良のため他院

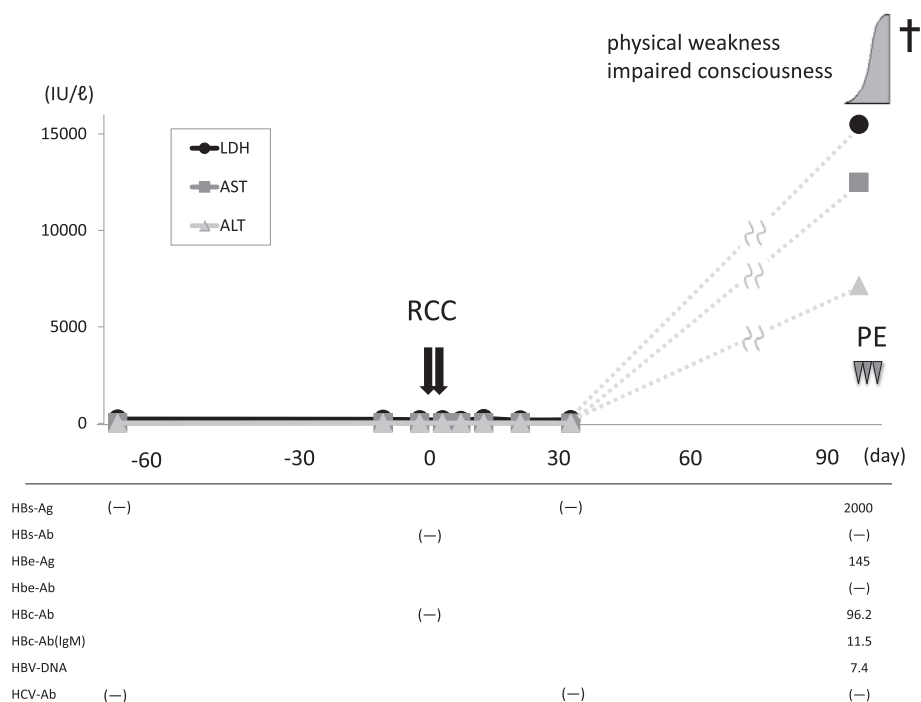


Fig. 1 Clinical course and laboratory data including HBV markers.

AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, LDH; lactic dehydrogenase, RCC; red cell concentrate.

を受診した際、AST 12,500IU/l、ALT 7,139IU/l、LDH 15,500IU/l と高度の肝機能異常を示し、緊急搬送となった。転院先にて感染症検査を行ったところ、HBs 抗体、HBe 抗体、HCV 抗体は陰性であったが、HBs 抗原、HBe 抗原、HBc 抗体、HBc 抗体-IgM、HBV-DNA が陽性であった (Fig. 1)。緊急入院当日より血漿交換が開始されたが、4 日後 (輸血 98 日後) に不幸な転帰をとった。患者は症状発症当日に入院となり、入院時の PT は 18% で、入院 3 日後に意識レベルは Japan Coma Scale (JCS) III-300 まで低下した。本邦の劇症肝炎診断基準に照らし急性劇症肝炎と診断された<sup>9)</sup>。追加検査として輸血前に採血した遡及調査用保存検体を使用し、HBs 抗体、HBc 抗体を CLEIA 法にて測定したところ、いずれも陰性であった。赤十字血液センターに遡及調査を依頼したところ、対象血の 1 つが個別 NAT 陽性であった。同センターにおいて、献血者と患者で検出されたウイルスの塩基配列を PCR direct sequence 法にて解析したところ、両者の HBV-DNA は genotype B であり、subtype は adw で塩基配列の相同性が確認された。TaqMan PCR 法により献血者検体のウイルス濃度を測定したが、当時の定量限界 (100copies/ml) 未満であった。本症例は輸血後劇症肝炎である可能性が高く、患者は 2004 年 4 月より新設された生物由来製品感染等被害救済制度の対象となった。

## 対策と結果

本症例を受けて、輸血後感染症検査の重要性が再認識され、実施率向上のための取り組みを開始した。2008 年 9 月より担当医及び患者に、輸血 3 カ月後の感染症検査実施を促す文書を作成し、血液製剤の出庫時に添付した (Fig. 2A)。輸血後感染症検査の実施率は 2008 年 1 月では 0% であったが、2009 年 2 月より取り組みの効果が認められ、実施率は 11% となった。

2010 年 10 月、検査項目と実施時期を記したスタンプを輸血実施症例の外來カルテに押印し、同時に検査未実施患者の担当医に連絡した (Fig. 2B)。検査の実施率は 46% まで上昇し、臨床からは該当症例が容易に確認できると評価を受けた。また、本症例の発症を機会に検査実施時期の見直しを行い、輸血 2 カ月後の HBV NAT を推奨することとした。輸血を施行した患者に対しては、2010 年 11 月より輸血スタッフが検査の説明を医師の指導下に行った。検査を他院で受ける事例には、当該施設に検査結果の送付を依頼した。2010 年 12 月には、検査の実施率は 50% まで上昇した。

2012 年 2 月、検査項目と実施時期を記載したシールを作成して該当症例の外來カルテの表紙に貼付し、カルテを閉じたままでも一目で確認できるよう工夫した (Fig. 2C)。現在、輸血後感染症検査の実施率は 70% 前後で推移している。

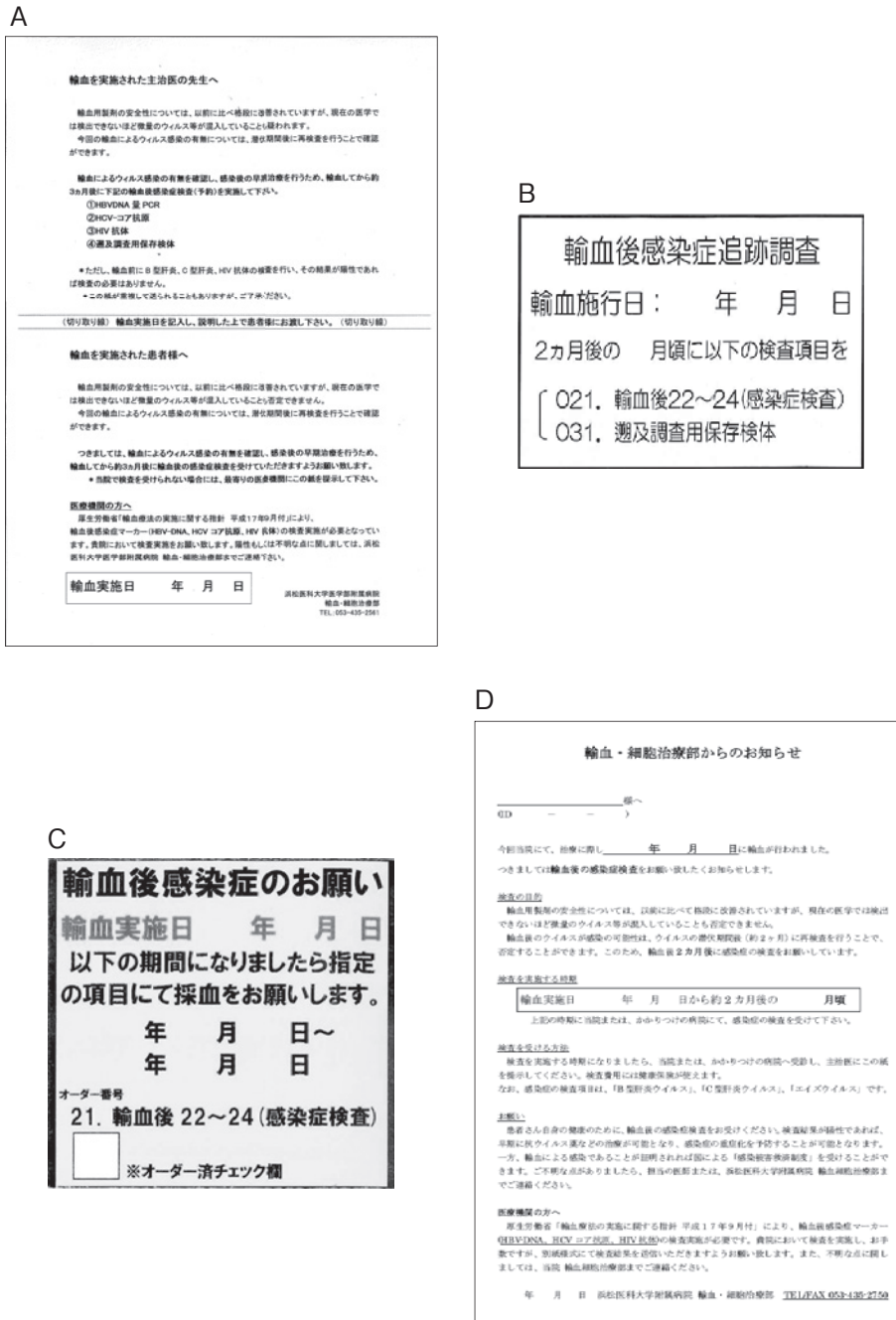


Fig. 2 (A) Notification for post-transfusion viral marker tests. The upper half of the sheet is for the doctor, and the lower half is for the patient who receives a blood transfusion. (B) The alert form to notify the timing and items of post-transfusion viral marker tests. It is stamped on the medical records of each patient received a blood transfusion. (C) Caution sticker to notify the timing and items of post-transfusion viral marker tests. It is placed on the cover of medical records. (D) Notification of post-transfusion viral marker tests for patients who receive blood transfusion.

**考 察**

輸血用血液に混入していた微量のHBVにより劇症肝炎を発症した症例を経験した。本邦では日本赤十字社により20プールNATの導入及び新NATシステムへの切り替えが行われ、献血者検体に対するウイルス検出感度が向上し輸血後感染症は減少した<sup>6)7)</sup>。しかし、

現在でも輸血によるウイルス感染の症例は散見されており、不断の努力が必要である<sup>8)9)</sup>。2010年度に輸血によるHBVの感染が疑われたのは36例であり、このうち対象製剤からHBV-DNAが検出されgenotypeが一致し、原因が特定された症例は11例であった<sup>4)</sup>。

日本赤十字社では2012年8月より輸血用血液に対す

Table 1 A comparison of methods to improve the implementation rate of post-transfusion viral marker tests.

Year	Author	Institution	Methods	rate
2009	Shuichi Kino <sup>18)</sup>	Asahikawa Medical College Hospital	Letter of notification of post-transfusion viral marker tests sent directly to patients whose most recent transfusion was more than two months previously.	80.4%
2010	Makiko Inomata <sup>19)</sup>	Kuroishi General Hospital	Direct phone calls to patients who received a blood transfusion.	72.0%
2012	Ikuyo Hayakawa <sup>20)</sup>	Kobe University School of Medicine	Notification for post-transfusion viral marker tests is displayed on the electronic medical record.	31.2%
2012	Chiaki Yamada	Hamamatsu University School of Medicine	Members of the transfusion unit earnestly inform doctors of the timing and items of the tests for each transfused case. Clear explanation to patients of the importance of the tests.	83.5%

る HBV 関連検査の判定基準が改善され、HBc 抗体の cut off index (C.O.I) が 1.0 以上かつ HBs 抗体価 200 mIU/ml 未満の血液は検査不合格と判定される<sup>10)</sup>。本症例に輸血された該当製剤の HBc 抗体は当時の赤血球凝集抑制反応法 (HI 法) にて 16 倍であり、HBV 既往感染血液であった。

米国では、受血者の輸血後感染症検査が陽性となった場合、該当献血者に由来する他の血液製剤を検索し除外することが輸血後肝炎発症症例の防止に繋がると期待され、輸血後感染症検査の実施が推奨されている<sup>11)</sup>。本邦では、輸血後感染症検査の実施によりウイルス感染が早期に発見され、早期に治療を開始したことで病勢が軽減された症例が報告されている<sup>12)13)</sup>。小安らは、1986 年 5 月から 1988 年 10 月までに 5 例の輸血後 B 型肝炎を経験し、うち 1 例 (20%) が劇症肝炎まで進行したが、1989 年以降 1991 年までに輸血後 B 型肝炎は 1 例も経験していない。これは 1989 年 12 月より導入された輸血用血液に対する HBc 抗体検査に伴い血液製剤の安全性が向上したためと報告している<sup>14)</sup>。血液製剤の安全性への取り組みにより輸血後肝炎が劇症化する頻度は明らかに減少しつつあるが、本症例は貴重と思われる。輸血後肝炎の重症化を防止する上でも、輸血後感染症検査によるウイルス感染の早期発見及び早期治療が重要である。

本症例では輸血 95 日後に劇症肝炎を発症しているが、これは現在のガイドラインで推奨している輸血後感染症検査の実施時期 (輸血 3 カ月後) とほぼ同時期であった<sup>15)</sup>。当院では本症例の発生を契機に輸血 2 カ月後の HBV NAT 実施を推奨しているが、今後の輸血後感染症検査の実施時期を考える上でも貴重な症例であると思われる。

安全な輸血治療を目指す上で輸血後感染症検査は重要な役割を担うと思われるが、その実施率については多くの施設で課題とされている。安藤らが行った医療機関に対するアンケート調査 (重複回答可) では、輸血後感染症検査の実施率向上のため繰り返し院内通知を行っている施設が 48.4% と最も多く、次いで検査時

期が近づいた時点で主治医へ連絡している施設が 39.1% みられた<sup>16)</sup>。多忙な臨床医に対し、検査時期や検査項目等の必要事項を判り易く連絡することが大切であると考える。一方、紀野らの調査報告では、輸血後感染症検査を実施してもらうための最も効果的な取り組みとして、輸血同意書の取得時に患者に案内文を渡す事と回答した施設が 28.8% と最も多く、次いで輸血後の患者に対し退院時等に案内文を渡す事と回答した施設が 17.3% で、患者に対する取り組みを重要視している施設が多かった<sup>17)</sup>。

患者に対する取り組みとして、紀野らは最終輸血後 2~3 カ月後にダイレクトメールを郵送し、猪股らは患者宅へ直接電話連絡を行い、それぞれ輸血後感染症検査の実施率は 80.4%、72.0% であった<sup>18)19)</sup> (Table 1)。当院では 2010 年 11 月より検査の重要性や検査項目及び実施時期を記載した文書を作成し、輸血を行った患者に対して担当の輸血スタッフが説明を行っている (Fig. 2D, Fig. 3)。検査の実施率向上のためには主治医への連絡だけでなく、輸血説明の際に患者自身にも輸血後感染症の重要性を説明し、自主的に検査を受ける体制を構築していくことも重要である。

最近では、電子カルテ上へのメッセージ表記や通知文書を送付する患者の自動抽出など、院内システムを有効に活用している施設も散見される<sup>18)20)</sup> (Table 1)。当院では主治医への連絡方法として、2012 年 10 月より検査時期と検査項目を症例ごとに電子カルテ上に自動表記するシステムを運用している。臨床医に対し判り易い、施設の実情に合わせた院内システムを構築することが重視されるべきと考える。安全な輸血治療の確立に向けて、多方面からの効率的で効果的な対策が求められる。

## 結 語

安全な輸血治療の構築に向け、血液センター、診療科、輸血部門それぞれが連携し、最高の安全レベルを提供すべきと考える。なかでも、病院輸血部門は輸血後感染症検査の実施率に関して積極的に臨床側に介入

## 【Flowchart of explanation for patients】

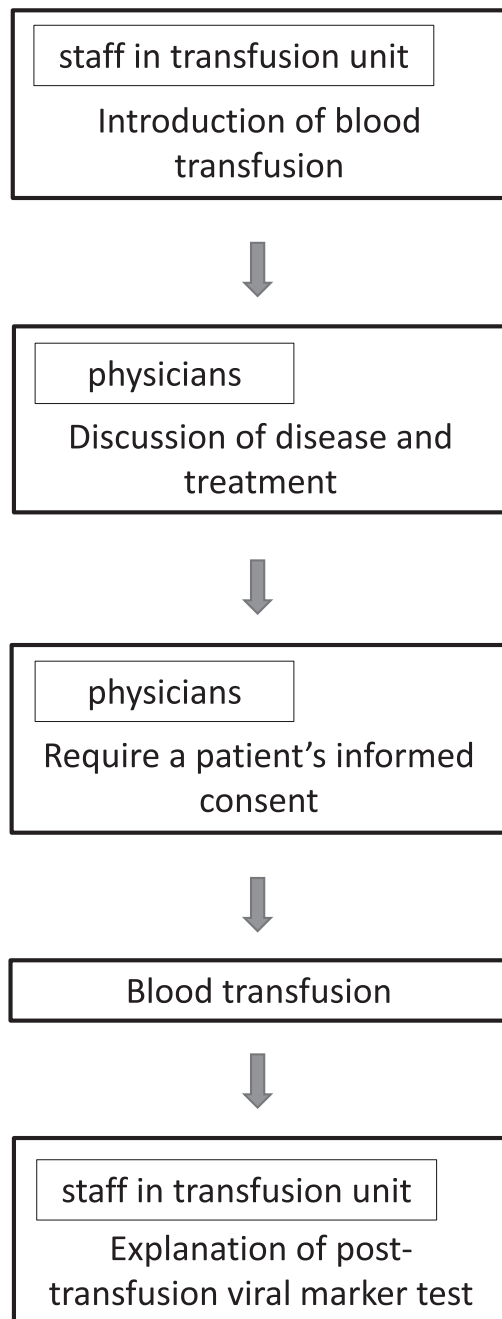


Fig. 3 Flowchart explaining transfusion therapy and post-transfusion viral marker tests for patients.

し、診療科と患者双方に対して本検査の重要性を繰り返し説明していく必要がある。

本論文の要旨は、第59回日本輸血・細胞治療学会総会(東京)にて発表した。

## 文 献

- 1) Roth WK, Busch MP, Schuller A, et al: International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox. Sanguinis*, 102: 82—90, 2012.
- 2) 横山繁樹: わが国の血液事業における核酸増幅検査(NAT)の現状と血液事業への影響. *日本輸血細胞治療学会誌*, 48: 279—285, 2002.
- 3) Yoshikawa A, Gotanda Y, Minegishi M, et al: Hepatitis B NAT virus-positive blood donors in the early and late stages of HBV infection: analyses of the window period and kinetics of HBV DNA. *Vox. Sanguinis*, 88: 77—86, 2005.
- 4) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課: 輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例—2010年—。輸血情報, 1108—1129, 2011.
- 5) 劇症肝炎の診断基準. A型肝炎, 劇症肝炎: 第12回犬山シンポジウム, 中外医学社, 東京, 1982, 110—230.
- 6) 佐竹正博: NAT導入の総合評価と今後の課題. *日本輸血細胞治療学会誌*, 57: 180, 2011.
- 7) 十字猛夫: 血液の安全対策: 歴史と展望. *血液事業*, 33: 411—413, 2011.
- 8) 平力造, 百瀬俊也: 輸血感染症事例報告. *血液事業*, 34: 38—39, 2011.
- 9) Comanor L, Holland P: Hepatitis B virus blood screening unfinished agendas. *Vox. Sanguinis*, 91: 1—12, 2006.
- 10) 日本赤十字社: 輸血用血液製剤の更なる安全対策の実施について. 平成24年8月.
- 11) Hollinger FB, Dodd RY: Hepatitis B virus traceback and lookback: factors to consider. *Transfusion*, 49: 176—184, 2009.
- 12) 西野主真: 輸血後感染症検査により輸血後感染を早期に発見しえたB型急性肝炎の1例. *医学検査*, 60: 589, 2011.
- 13) 田守昭博, 藤野恵三, 尾嶋成子, 他: 遡及調査にて判明した輸血後B型肝炎ウイルス感染の1例. *日本細胞治療学会誌*, 54: 393—397, 2008.
- 14) 小安美佐子, 伊丹直人, 神田裕三: 輸血後B型肝炎の防止におけるHBc抗体検査導入の意義. *日本輸血学会雑誌*, 39: 557—562, 1993.
- 15) 厚生労働省医薬食品局長通知, 薬食発第1226011号: 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について. 平成20年12月26日付.
- 16) 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.

- 17) 輸血・細胞治療学会：輸血業務に関する総合的アンケート調査結果報告書. <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Document/MedicalInfo/Result1-4.pdf>(2012年8月現在).
- 18) 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. 日本細胞治療学会誌, 55 : 21—28, 2009.
- 19) 猪股真喜子, 山口千鶴, 本磨知子, 他：輸血前・後ウイルス感染症検査の実施率向上について. 日本細胞治療学会誌, 56 : 702—708, 2010.
- 20) 早川郁代, 徳野 治, 橋本 誠, 他：輸血後感染症検査通知システム導入による輸血後感染症検査実施率の変化について. 日本細胞治療学会誌, 58 : 547—551, 2012.

## IMPROVEMENT STRATEGY FOR POST-TRANSFUSION VIRAL MARKER TESTS AFTER EXPERIENCE OF A CASE WITH TRANSFUSION-TRANSMITTED HBV FULMINANT HEPATITIS

*Chiaki Yamada, Harumi Fujihara, Hiroko Watanabe, Hiroaki Furumaki, Asuka Maki, Hiroki Shibata, Seiya Nagai, Keiko Ishizuka, Makoto Kaneko, Aya Asahina and Akihiro Takeshita*

Transfusion and Cell Therapy, Hamamatsu University School of Medicine

### **Abstract:**

We discuss the importance and issues of post-transfusion viral marker tests after experiencing a patient with transfusion-transmitted HBV fulminant hepatitis. The patient received 3 units of red blood cell transfusion (RCC-LR) derived from 2 donors in the perioperative period. No viral infection markers were detected just before transfusion. However, 95 days after transfusion, the patient's condition rapidly deteriorated with rapidly elevated transaminase levels and detection of HBs antigen (Ag), HBe Ag, HBc antibody (Ab), and HBV-DNA. Despite aggressive therapy, including a plasma exchange, the patient died. The result of DNA sequence analysis of the HBV showed a homologous pattern, which suggested transfusion-transmitted HBV hepatitis.

After this case, the importance of post-transfusion viral marker tests was realized in our institute, and we attempted to increase the rate of implementation. Members of the transfusion unit earnestly informed doctors of the timing and items of the tests for each transfused case, and clearly explained to patients the importance of these tests. We also summarized the data of patients who visited other hospitals for post-transfusion viral marker tests. As a result, the implementation rate improved to around 70%.

It is necessary to make efforts to improve the implementation rate of post-transfusion viral marker tests, and we will continue to explain the importance of these tests to both physicians and patients.

### **Keywords:**

post-transfusion hepatitis, post-transfusion viral marker tests, look-back examination, explanation for patients, NAT