

## [報告]

## HCV-RNAの検出からHCV抗体が検出されるまでに 52週を要した1症例

東京都赤十字血液センター<sup>1)</sup>, 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所<sup>2)</sup>

日野郁生<sup>1)</sup>, 高橋雅彦<sup>1)</sup>, 高梨美乃子<sup>1)</sup>, 内田茂治<sup>2)</sup>, 中島一格<sup>1)</sup>

### A case of hepatitis C virus infection that an antibody detection required 52 weeks from the infection

*Japanese Red Cross Tokyo Metropolitan Blood Center<sup>1)</sup>,*

*Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society<sup>2)</sup>*

Ikuo Hino<sup>1)</sup>, Masahiko Takahashi<sup>1)</sup>, Minoko Takanashi<sup>1)</sup>,

Shigeharu Uchida<sup>2)</sup> and Kazunori Nakajima<sup>1)</sup>

### 抄 錄

C型肝炎ウイルス(HCV)感染は、通常そのウイルス暴露からウイルス感染・増殖、そしてHCV抗体のセロコンバージョンに至る。このような背景から、従来、輸血後のHCV感染確認検査として多くの医療機関でHCV抗体検査が実施されている。一方で、厚生労働省は、輸血によるウイルス感染症の早期発見の観点から平成17年3月に「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」を通知しており、輸血後のHCV感染確認検査として、HCVコア抗原検査の実施を促している。

我々は今回、原疾患のために免疫抑制状態にあった患者が、HCV-RNA検出からHCV抗体の検出までに52週を要した事例を経験した。また、その後の追加検査から、HCV-RNA検出からは早期にHCVコア抗原陽性が確認され、免疫状態に問題のある患者においては、とくにHCVコア抗原検査の重要性が再認識された。

**Key word:** HCV immunosuppression core antibody

### はじめに

HCV感染における血清学的検査でのHCV抗体の検出期間は感染後82(54~192)日といわれている<sup>1)</sup>が、今回、医療機関から報告のあった輸血HCV感染疑い例の解析から、HCV-RNA検出からHCV抗体が検出されるまでに52週を要した症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者は30代男性。2004年A病院にて再生不良性貧血(aplastic anemia; AA)と診断され、2004年から2005年にかけて輸血を含む治療を行い寛解に至る。しかし、2009年2月にAAの再発により病態が悪化、2009年3月A病院よりB病院に転院となり2010年5月現在も加療中であった。

B病院におけるHCV関連マーカー（HCV抗体・HCV-RNA）ならびに肝機能検査結果(表1)は、2009年12月～2010年2月にかけてALT/ASTが100IU/L/50IU/L前後と異常値を示すものの、2009年3月26日、5月12日および12月28日実施のHCV抗体は陰性で、感染所見は認められなかった。

しかし、2010年4月5日にALT/ASTが379IU/L/209IU/Lと高値を示したことから、HCV抗体検査を実施したところ、陽転が確認された。そこでHCV抗体検査の確認を含め、HCV-RNA検査を追加実施したところ、HCV-RNA陽性(6.5logIU/mL)でHCV感染が確認された。HCV感染原因の一つに輸血が考えられたため、担当医師より当血液センターに報告された。

血液センターでは輸血との因果関係を調査するため(以下、赤十字での検査結果：表2)に、B病院で保管されていた患者検体6本(2009年5月12日～2010年4月5日)のHCV抗体(ルミパルスプロ

レスト®オーソ：LUMI)およびHCV-RNA定性(コバスTaqScreen HCV)を実施した。患者検体6本のHCV-RNAはすべてが陽性であったが、HCV抗体はすべて陰性であった。この結果からB病院に転院する前にHCV感染が成立していた可能性を考えられ、A病院に保管されていた患者検体2本(2009年2月20日・3月30日)、およびB病院での患者検体3本(2009年5月18日、11月12日ならびに2010年4月12日)を追加し、HCV抗体(AxSYM®HCVダイナパックII：AxSYM)、HCV-RNA定性およびHCV-RNA定量(コバスTaqMan HCV「オート」)の検査を実施した。

2009年3月30日の検体ではHCV-RNA陽性であったが、2009年2月20日の検体ではHCV-RNA陰性であった。この結果からHCV-RNAが陽転化した2009年3月30日の以前にHCV感染が成立したものと推定された。

血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの「輸血前後の感染症マーカー検査の在り方について」

表1 B病院で行った患者検査結果

検査項目	'09.3.26	'09.5.12	'09.10.8	'09.11.12	'09.12.10	'09.12.28	'10.2.22	'10.3.29	'10.4.5
HCV-Ab(CIA) (COI:0.99以下)	陰性 0.14	陰性 0.10	N.T.	N.T.	N.T.	陰性 0.24	N.T.	N.T.	陽性 13.82
HCV-RNA (IU/mL)	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	陽性 6.5Log
ALT/AST (IU/L)	N.T.	N.T.	24／20	36／25	49／31	101／56	82／39	38／23	379／209

\*N.T.：未検査

表2 日本赤十字社で行った患者検査結果

検査項目	'09.2.20	'09.3.30	'09.5.12	'09.5.18	'09.7.23	'09.11.5	'09.11.12	'09.12.28	'10.2.5	'10.4.5	'10.4.12	'10.4.26	'10.5.31	'10.6.28
HCV-Ab(LUMI) (COI:1.00以下)	N.T.	N.T.	陰性	N.T.	陰性	陰性	N.T.	陰性	陰性	N.T.	陽性 3.0	陽性 9.5	陽性 18.5	
HCV-Ab(AxSYM) (COI:1.00以下)	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	陽性 3.45	N.T.	N.T.	N.T.	
HCV-RNA(定性)	陰性	陽性	陽性	N.T.	陽性	陽性	N.T.	陽性	陽性	陽性	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
HCV-RNA(定量) (copies/mL)	N.T.	陽性 $3.0 \times 10^4$	N.T.	陽性 $2.8 \times 10^7$	N.T.	N.T.	陽性 $1.1 \times 10^7$	N.T.	N.T.	N.T.	陽性 $7.7 \times 10^6$	N.T.	N.T.	N.T.
HCV-コア抗原 (実用感度50fmol/L)	0.1	30.6	N.T.	>50,000	N.T.	N.T.	>50,000	N.T.	N.T.	N.T.	23,289.2	N.T.	N.T.	N.T.

\*N.T.：未検査

では、輸血後のHCV検査はHCVコア抗原検査と規定されている。そこで上記期間の検体について、HCVコア抗原検査(ルミパルスプレスト®オーソHCV抗原)を行った。2009年5月18日以降の検体で実用感度(50fmol/L)以上であり、検出されたHCVコア抗原量とHCV-RNAのコピー数との関連性も確認された。

今回の症例はHCV-RNAの検出からHCV抗体の出現までに、約52週間を要した珍しい症例であった。検出されたHCV抗体は2010年4月5日以降、緩徐ではあるが抗体価の上昇が確認された。

一方、輸血された119本の保管検体の精査が平行して行われ、A病院輸血15製剤(2009年2月6日～2009年3月30日)、B病院輸血104製剤(2009年5月15日～2010年4月6日)のすべてが個別NATによるHCV-RNAが陰性であり、輸血による感染の因果関係についての解明には至らなかった。

### 考 察

HCV抗体検査薬は、その原理および手法から(1)IRMA(Immunoradiometric assay) (2) Immunochromatography (3) Agglutination/Aggregation(PHA, PA, LPIAおよびPAMIAを含む) (4)EIA(Enzyme Immunoassay) (5)CLEIA/CLIA (Chemiluminescent (enzyme) immunoassay) (6)EV-FIA(Evanescence wave fluoro immunoassay) (7)RIBA(Immunoblot)に分類され、さらにその使用抗原によって(1)Core抗体検出 (2)第一世代(抗NS3-NS4抗体検出) (3)第二世代(抗NS3-NS4+Core抗体検出) (4)第三世代(抗NS3-NS4+Core+NS5抗体検出)に分類される。第二世代のキットと第三世代のキットの間で著しい相違はないが、一方、同一世代のキット間で感度差が認められ、これはNS5抗原以外の使用抗原系に起因すると考えられる<sup>2)</sup>。また、同一検体を複数のHCV抗体検査試薬で検査した場合、判定が不一致となる例があり、またこのような不一致例のほとんどでHCV-RNAの確認がされないと報告されている<sup>3)</sup>。

今回報告した症例では、i) HCV-RNAは早期から陽性であった、ii) 抗体検出後は複数の検査試

薬で陽性が確認されていることなどから、HCV-RNA検出からHCV抗体検出までに52週を要した原因には、使用した抗体検査試薬の感度差や検出系に起因するものとは考え難い。

患者はAAの治療として通算3回の抗胸腺グロブリン療法を実施しており、併せて免疫抑制剤であるシクロスボリンの持続投与も受けているため、これらの治療によりHCV感染に対する免疫応答が遅延した可能性が考えられた。

血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインや輸血療法の実施に関する指針(厚生労働省医薬食品局血液対策課)では、輸血後のHCV検査はHCVコア抗原検査と規定されているが、いまだHCV抗体検査のみが実施されている医療機関も多いと思われる。今回の症例でもHCVコア抗原検査を実施していれば、かなり早い段階でHCV感染を確認することができていたはずである。原疾患や治療により免疫状態に問題のある患者においては、とくにHCVコア抗原検査の重要性が再認識された。

今回の症例では「輸血との因果関係の解明」の観点から、輸血用製剤の保管検体119本の精査を行った。しかし、医療機関からの自発報告直後に患者検体の精査を行い、その後に保管検体の検査を行う手順となっていれば、対象製剤をもっと絞り込むことができ、保管検体15本の検査で対応が可能であった。このような医療における多様性に対応するため、「輸血後ウイルス感染症疑い症例」の手順を再考することも必要なのではないかと考えられた。

感染源の特定については、その可能性となり得る当該15本の献血者において、2011年7月末までに11名の再来献血があったが、残り4名の献血血液が個別NATのウインドウペリオドであった可能性について、拭いていない状況である。一方で、2011年4月15日発信のあった骨髄提供ドナーにおける急性C型肝炎を発症した事例<sup>4)</sup>(本事例においては、入院・骨髄採取、自己血輸血の実施が行われている)において、同年8月15日<sup>5)</sup>の調査報告では、院内での感染の可能性を否定している。このように、感染源が医療行為以外に及ぶ可能性も存在する等から、保管検体での精査によりウイルスの検出がされない場合の感染源の追及・

特定は、非常に難しいものと感じている。

最後に、今回の経験から、医療機関との初動を司る血液センターの医薬情報担当者が患者側の要

因を良く把握し、一般的な感染経過の概念にとらわれない情報収集を行うことが重要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Schreiber GB *et al.*: The risk of transfusion-transmitted viral infection., N Engl J Med, 334: 1685-1690, 1996
- 2) 厚生労働省医薬局：C型肝炎ウイルス抗体の検出を目的とする体外診断用医薬品の適正使用について、医薬品・医療用具等安全性情報No.175, 平成14年3月28日
- 3) 出口松夫ほか：HCV抗体スクリーニング検査法の比較, 感染症学会誌, 76: 711-720, 2002
- 4) 骨髓移植推進財団：骨髓提供後、急性C型肝炎を発症したドナーについて, プレスリリース, 2011年4月15日
- 5) 骨髓移植推進財団：骨髓提供後、急性C型肝炎を発症したドナーについて(調査結果報告), プレスリリース, 2011年8月15日