

[報告]

Occult HBV carrier からの輸血による急性B型肝炎が 強く疑われた1例

香川県赤十字血液センター¹⁾, 関東甲信越ブロック血液センター²⁾,

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所³⁾

本田豊彦¹⁾, 小河敏伸¹⁾, 佐藤美津子¹⁾, 濱岡洋一¹⁾, 百瀬俊也²⁾, 内田茂治³⁾

The blood transfusion from an occult HBV carrier caused acute hepatitis B virus infection

*Kagawa Red Cross Blood Center¹⁾, Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Block Blood Center²⁾,
Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society³⁾*

Toyohiko Honda¹⁾, Toshinobu Ogo¹⁾, Mitsuko Sato¹⁾, Yoichi Hamaoka¹⁾,
Shunya Momose²⁾ and Shigeharu Uchida³⁾

抄 錄

Occult HBV carrierが原因と考えられる輸血後急性B型肝炎の1例を報告する。受血者は30代男性。27歳で特発性門脈圧亢進症と診断された。今回、食道離断術と摘脾術を受け、赤血球製剤3本、新鮮凍結血漿10本、血小板製剤1本の輸血を受けた。術前にHBV-DNAは検出されず、HBs抗体・HBc抗体とともに陰性であった。輸血後213日目の検査で急性B型肝炎と診断された。当該事例で使用された血液製剤全ての保管検体のHBV個別NATを施行した結果、新鮮凍結血漿の1検体が陽性であった。受血者血液と供血者血液のHBV-DNA解析により、両者の相同性は高いと判断された。両者のHBV GenotypeはCで、受血者のHBV CP/PreC領域はwild typeであった。この供血者は、当該献血の前後690日間に4回の献血(前1回、後3回)をしているが、当該献血以外は個別NATが陰性であり、HBc抗体弱陽性のoccult HBV carrierと考えられた。当該献血者の新鮮凍結血漿以外の血液製剤からのB型肝炎感染は認められなかった。

Key words: occult HBV carrier, acute hepatitis B,
transfusion-transmitted HBV infection

はじめに

Occult HBV carrier¹⁾とは、HBs抗原陰性、HBV-DNA陽性で、かつ、ウイルス量が200IU/mL以下の低濃度の感染状態である²⁾。Occult

HBV carrierからの輸血によるHBV感染は、1979年に初めて報告されている³⁾。今回、Occult HBV carrierが原因と考えられる輸血後急性B型肝炎の1例を経験したので報告する

症例

受血者は30歳代男性。27歳時に特発性門脈圧亢進症と診断された。今回食道離断術と摘脾術を受け、赤血球製剤3本、新鮮凍結血漿10本、血小板製剤1本の輸血を受けた。表1に示すように、輸血前にHBV-DNAは検出されず、HBs抗体・HBc抗体とともに陰性であった。輸血後1カ月目までは肝機能異常は認めなかった。輸血199日後の検査で肝機能異常を認めた。輸血213日後の検査では、HBV-DNAは6.8 log copy/mLで、HBc抗体およびIgM-HBc抗体と、HBe抗原が陽性であった(表1)。この時点で急性B型肝炎と診断され、エンテカビルの内服を開始した。

感染経路を特定するために、使用された14本の血液製剤の保管検体でHBV個別NATを施行したところ、新鮮凍結血漿の1検体が個別NAT陽性であった。しかし、この検体ではウイルス量が少なく、コバスTaqMan法で定量下限値(20IU/mL)以下の陽性であり、また、ウイルスのDNA解析もできなかった。

当該献血者(60歳代男性)の遡及調査結果を表2に示す。当該献血の前後690日間に、個別NAT

陽性の当該献血を含めて5回の献血があったが、当該献血以外は個別NAT陰性であった。HBc抗体価は、1.3から9.6 C.O.I.と1.0以上12.0未満であった。今回の遡及調査では、該当する献血日が2012年8月以前のため、HBc抗体価は12.0以上が陽性である。輸血によるB型肝炎を減少させるために、2012年8月からは、HBc抗体価は1.0以上が陽性となった。そのため、HBc抗体価1.0以上12.0未満の場合は、従来の陽性と区別して弱陽性とした。HBs抗体価は、CLEIA法で2.0から9.5mIU/mLと低値であった。HBs抗体価は200mIU/mL以上が陽性である。

個別NAT陽性となった当該献血から製造された赤血球製剤は、すでに使用されていたが、この受血者の輸血17カ月後のHBs抗原検査は陰性であった。また、個別NAT陰性となった当該以外の献血からの血液製剤によるHBV感染は認められなかった。

個別NAT陽性の保管検体では、ウイルス量が少なく、HBV-DNAの解析ができなかった。そのため、検体量が確保できる500日後に献血された新鮮凍結血漿製剤を用いてHBV-DNAの解析を行

表1 受血者検査結果

	輸血前	37日後	199日後	213日後
ALT(IU/L)	17	14	73	677
HBV-DNA	陰性	N.T.	N.T.	6.8 log copy/mL
HBs抗体	陰性	N.T.	N.T.	陰性
HBc抗体	陰性	N.T.	N.T.	陽性
IgM-HBc抗体	陰性	N.T.	N.T.	陽性
HBe抗原	陰性	N.T.	N.T.	陽性
HBe抗体	陰性	N.T.	N.T.	陰性

(N.T.検査せず)

表2 選及調査結果

献血日	個別NAT	RCC	FFP	原料血漿	HBc抗体(C.O.I.)	HBs抗体(mIU/mL)
190日前	陰性	使用済		送付済	1.3	9.5
当該献血	陽性	使用済	当該製品		1.4	4.7
106日後	陰性	使用済		送付済	9.6	7.9
202日後	陰性	使用済		送付済	8.1	4.6
500日後	陰性	使用せず	PCR実施		5.6	2.0

HBc抗体価は12以上が陽性。HBs抗体価は200以上が陽性。

い、受血者と献血者由来のHBV-DNAを比較した。新鮮凍結血漿製剤検体もウイルス量は少なく、PreS/S領域を含むP領域の前半部1,550bp (nt. 2,333-3,215/1-667) はPCRで增幅できなかったので、S領域内の193bp (nt.475-667) について解析・比較した(図1)。新鮮凍結血漿製剤検体5mLから核酸を抽出・濃縮しS領域の増幅を試みたところ、12回行ったうちの1回から増幅産物が得られた。この領域の献血者由来HBV-DNAと受血者由来HBV-DNAの塩基配列(193bp)を比較したところ、2カ所で相違が認められた。その1カ所がコドン122の、サブタイプ特異抗原基であった。この点突然変異により、サブタイプが両者で異なることが報告されている⁴⁾。また、図2に示すように、データベース上で高い相同性を示した8株と塩基配列を比較したところ、献血者由来HBV-DNAと受血者由来HBV-DNAの両者にのみ特徴的な塩基配列が、nt.507, nt.547, nt.554の3カ所に認められた。以上より、当該献血者血液による輸血後B型肝炎であることが強く疑われた。両者のHBV-DNAはGenotype Cであった。献血者検体のCP/PreC領域はPCRで増幅できなかった。受血者由来HBV-DNAのCP/PreC領域の塩基配列はWild typeであった。

考 察

本事例の献血者は、HBc抗体弱陽性のHBV感染既往者である。輸血によるB型肝炎を認めた献

血時の保管検体の個別NATで、コバスTaqMan法で定量下限以下の低濃度のHBVを保有していた。そして、上記献血の500日後に献血された新鮮凍結血漿製剤を用いてHBV-DNAの解析を行い、受血者のHBV-DNAとの相同性が高いと判断された。この500日後の献血時の保管検体は個別NATが陰性であったにもかかわらず、多量の検体から核酸を抽出・濃縮して解析を行い、献血者HBV-DNAの一部を同定し得た。以上より、本事例は、HBs抗原陰性、HBV-DNA陽性のoccult HBV carrierが感染源であることが強く疑われた。これはB型肝炎の流行地で多くみられるパターンで、慢性のHBV carrierで、HBs抗原陰性化し、HBc抗体のみ陽性となった“anti-HBc alone”的状態である⁵⁾。

Occult HBV carrierからの輸血でHBVが感染する頻度は低い。急性B型肝炎のウンドウ期の感染率は81%で、occult HBV carrierからの感染率は19%とする報告がある⁶⁾。受血者が免疫不全状態にあると感染のリスクが高いと報告されている⁷⁾が、本事例では免疫不全状態ではなかった。並存するHBs抗体が低値であったことが、HBV感染成立に関与したと思われる⁸⁾。

本事例では、個別NAT陰性の献血血液からHBV-DNAの解析が行われ、受血者のそれと相同性が高いと判断された。すなわち、個別NAT陰性であっても、HBVが存在することが示された。花田らは、個別NAT陰性のoccult HBV carrierからの献血血液を介したHBV感染が疑われる症例

	475	codon122: 受血者_Lys(d) 献血者_Arg(y)	667
受血者	1:TCCTCTAATT CCAGGAACAT CAACCACCA G TATGGGACCA TGCAGA	GACCT GCACGACTCC TGCTCAAGGA ACTTCTATGC TTCCCTCTTG TTGCTGTACA	100
献血者	1:.....
対象株	1:.....C.....T.....C.C.....T.....C.....T.....A..	100
受血者	101:AAACCTTCGG CGCAAACCTG CACTTGTATT CCCATCCCCAT CATCCTGGGC	TTCCTCGAAAAA TTCTATGGG AGTGGGCCCTC AGTCCGTTTC TCC	193
献血者	101:.....A.....	193
対象株	101:.....A.G.....T.G.....	193

受血者: Genotype C / Subtype adw
献血者: Genotype C / Subtype ayw
対象株: Genotype C / Subtype adr

図1 S領域内の193塩基長の配列

	nt.475	507	547	554	574
受血者	1:TCCTCTAATT CCAGGAACAT CAACCACAG TA	G	A	T	TTCCCTCTTG TTGCTGTACA 100
献血者	1:..... C..... C..... C..... G..... C.....	C.....	C.....	T..... 100
AB030508.1	1:..... C..... C..... C..... C..... T.....	C.....	C.....	T..... 100
AB221829.1	1:..... C..... C..... C..... G..... C.....	C.....	C.....	T..... 100
EU660229.1	1:..... C..... C..... C..... C..... T.....	C.....	C.....	T..... 100
FJ561020.1	1:..... C..... C..... C..... C..... T.....	C.....	C.....	T..... 100
FJ622482.1	1:..... C..... C..... C..... C..... T.....	C.....	C.....	T..... 100
Q475351.1	1:..... C..... C..... C..... C..... T.....	C.....	C.....	T..... 100
GU079389.1	1:..... C..... C..... C..... C..... T.....	C.....	C.....	T..... 100
HM358180.1	1:..... C..... C..... C..... C..... T.....	C.....	C.....	T..... 100

	nt.575	667
受血者	101:AAACCTTCGG CGCCTAAACTG CACTTGTATT CCCATCCCAT CATCCTGGGC TTTCGCAAAA TTCCTATGGG AGTGGGCCCTC AGTCCGTTTC TCC 193 193
献血者	101:..... A..... A..... A..... G..... G..... 193
AB030508.1	101:..... A..... A..... G..... G..... 193
AB221829.1	101:..... A..... G..... G..... 193
EU660229.1	101:..... A..... G..... 193
FJ561020.1	101:..... A..... G..... 193
FJ622482.1	101:..... A..... G..... 193
Q475351.1	101:..... A..... G..... 193
GU079389.1	101:..... A..... G..... 193
HM358180.1	101:..... A..... G..... 193

AB030508.1～HM358180.1 DDBJデータベースで高い相同意を示した株

図2 データベースで高い相同意を示した8株とのS領域内193塩基長の配列の比較

を報告している⁹⁾。しかし、本事例では、個別NAT陰性の赤血球製剤からのB型肝炎感染は認められなかった。また、個別NAT陽性の赤血球製剤からの感染も認めなかった。B型肝炎ウイルスの感染リスクは、輸血された血漿量すなわち輸血されたウイルス総量に比例すると考えられる⁶⁾。

日本赤十字社ではHBVの更なる安全対策として、2012年8月からHBc抗体の基準を厳しくし、HBc抗体価1.0(C.O.I.)以上かつHBs抗体価200mIU/mL未満のHBV感染既往献血者の血液を

排除することとした。これにより、本事例のような既感染者由来occult HBV carrierからの輸血によるHBV感染は、さらに減少すると思われるが、引き続き医療機関と協力して、自発報告・遡及調査等の情報を共有しつつ、感染の拡大を防止することが重要である。

本論文の要旨は、第61回日本輸血・細胞治療学会総会(横浜市、2013年5月)に於いて報告した。

文 献

- 1) Zeinab Nabil Ahmed Said: An overview of occult hepatitis B virus infection, World J Gastroenterol, 17: 1927-1938, 2011
- 2) Raimondo G et al.: Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection, J Hepatol, 49: 652-657, 2008
- 3) Tabor E et al.: Studies of donors who transmit posttransfusion hepatitis, Transfusion, 19: 725-731, 1979
- 4) 岡本宏明：肝炎ウイルスの分子医学的研究とその応用, モダンメディア, 55: 28-35, 2009
- 5) Allain JP: Occult hepatitis B virus infection, Transfus Clin Biol, 11: 18-25, 2004
- 6) Candotti D, Allain JP: Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection, J Hepatol, 51: 798-809, 2009
- 7) 梶本昌子ほか: 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

- 8) Satake M *et al.*: Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program, Transfusion, 47: 1197-1205, 2007
- 9) 花田大輔ほか：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，日本輸血細胞治療学会誌，58：463-466, 2012