

報 告

[報告]

HBc抗体陽転化の遡及調査で、輸血から1年10カ月後に判明した HBV感染の一例

香川県赤十字血液センター¹⁾, 日本赤十字社血液事業本部²⁾,
 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所³⁾, 香川大学医学部付属病院輸血部⁴⁾
 本田豊彦¹⁾, 小河敏伸¹⁾, 佐藤美津子¹⁾, 濱岡洋一¹⁾, 五十嵐滋²⁾,
 内田茂治³⁾, 伊関喜久男⁴⁾, 大西夏美⁴⁾

A case of transfusion-transmitted HBV infection that was verified by lookback study due to donor anti-HBc conversion

*Kagawa Red Cross Blood Center¹⁾, Japanese Red Cross Blood Service Headquarters²⁾,
 Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society³⁾,
 Division of Blood Transfusion, Kagawa University Hospital⁴⁾*
 Toyohiko Honda¹⁾, Toshinobu Ogo¹⁾, Mitsuko Sato¹⁾, Yoichi Hamaoka¹⁾, Shigeru Igarashi²⁾,
 Shigeharu Uchida³⁾, Kikuo Iseki⁴⁾ and Natsumi Ohnishi⁴⁾

抄 錄

2012年8月よりHBc抗体価の陽性判定基準が変更になった。このため、HBc抗体陽転化献血者の遡及調査例がその後増加している。今回、遡及調査で、輸血後1年10カ月目で判明した輸血によるHBV感染の一例を報告する。献血者は、50歳代女性で、HBc抗体価の陽性判定基準の変更により、今回の献血時にHBc抗体陽転化で遡及調査となった。2年6カ月前の前回献血時の保管検体で個別NAT陽性であった。このため、受血者の検査を実施した。患者は70歳代女性で、原疾患は多発性外傷。緊急手術時に当該献血者由来の新鮮凍結血漿の輸血を受けた。患者の輸血前のHBV関連検査は、HBV-DNAも含め、すべて陰性であった。約2カ月後に退院し、近医にて経過観察となつたが、経過観察中に、肝炎を疑わせる症状は認めなかつた。遡及調査時、輸血後1年10カ月で、HBs抗原・HBe抗原・HBc抗体がすべて陽性であった。ALTは38IU/Lであった。献血者由来HBV-DNAと患者由来HBV-DNAのS領域の塩基配列はすべて一致した。両者ともGenotype Cで、Subtypeはadrと推測された。

Key words: transfusion-transmitted HBV infection, anti-HBc,
lookback study

はじめに

2012年8月より、HBs抗体価が200mIU/mL未満の場合、HBc抗体価の陽性判定基準が12.0C.

O.I.から1.0C.O.I.に変更になった¹⁾。このため、

HBc抗体陽転化の遡及調査事例がその後増加している。この遡及調査で、輸血後1年10カ月目で

判明した輸血によるHBV感染の一例を経験したので報告する。

事 例

供血者(献血者)は、50歳代女性で、今回献血時にHBc抗体価が8.3C.O.I.とHBc抗体陽転化を認めた。個別NATは陰性であった(表1)。血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン²⁾に沿った遡及調査では、2年6カ月前の前回献血時の保管検体でHBV個別NATが陽性であった。その時のHBc抗体価は6.2C.O.I.で当時の基準では陰性であった。この献血時の保管検体の個別NATが陽性であった。前々回の献血は、今回から7年前であった。当時の検査法で、HBs抗原・抗体共に陰性で、HBc抗体も陰性であった。その献血時の保管検体で個別NATを実施したが、陰性であった。7年前のHBs抗体およびHBc抗体の検査は凝集法であり、低力価の場合には陰性と判断されていた可能性があり、この時点でHBV未感染であったかどうかは、不明である。

受血者(患者)は70歳代女性で、原疾患は交通事故による多発性外傷(脾頭部挫滅・胃破裂・脾

破裂)であった。受傷後、赤血球製剤14単位、血小板製剤20単位、新鮮凍結血漿26単位の輸血を受けた。これらの血液製剤中に、当該献血者由来の新鮮凍結血漿(個別NAT陽性製剤)が含まれていたため、血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン²⁾に従い受血者のHBV感染の有無を調査した。既往歴は、高脂血症と高血圧であった。

表2に受血者の検査結果を示す。受血者は、輸血前にはHBs抗原・抗体共に陰性で、HBc抗体も陰性であった。さらにHBV-DNAも陰性であった。また、ALTの軽度上昇を認めたが、10週後には正常化していた。

輸血1年10カ月後の遡及調査時の検査(表2)では、HBs抗原とHBe抗原が陽性で、HBs抗体とHBe抗体は共に陰性であった。血中ウイルス濃度は、 6.39×10^6 IU/mLであった。感染時期の推定のためにIgM-HBc抗体価を測定したところ³⁾、1.06S/COと低力価陽性であった。ALTは38IU/Lで、自覚症状もなく、HBe抗原陽性無症候性キャリアと考えられた(表2)。HBV感染判明後エンテカビル内服にて治療を開始した。

輸血によるHBV感染か否かの確定のために、

表1 献血検査履歴

	HBs抗原	HBs抗体 (mIU/mL)	HBc抗体 (C.O.I.)	個別NAT
今回献血	陰性	35.3	8.3(陽性)	陰性
2年6カ月前献血	陰性	22.3	6.2(陰性)	陽性*
7年前献血	陰性	陰性**	陰性**	陰性

*コバースTaqMan法で定量下限値以下の陽性となった。ウイルス量は20IU/mL(116copies/mL)以下であった。

**凝集法にて検査施行

表2 患者(受血者)検査結果

	輸血前	1年10カ月後
HBs抗原	陰性	陽性
HBs抗体	陰性	陰性
HBc抗体	陰性	陽性(総HBc抗体価 13.18S/CO, IgM-HBc抗体価 1.06S/CO)
HBe抗原	N.T.	陽性
HBe抗体	N.T.	陰性
HBV-DNA	陰性	6.39×10^6 IU/mL
ALT(IU/L)	69	38

N.T.：検査せず

供血者と受血者の血液中のB型肝炎ウイルスのDNA塩基配列を比較した(図1)。献血者検体はウイルス量が少ないため、S領域193bp(nt.475-667)を解析対象とした。図1に示すように、献血者血液由来と受血者血液由来の二つのHBV-DNAのS領域の塩基配列はすべて一致した。さらに、本事例のS領域の193bpを、国立遺伝学研究所が構築したHepatitis Virus Database(26,521例)と照合したところ、同一の配列は1例も認められなかった。また、本事例と相同性の高い配列100例を選んで比較を行ったが、すべて3塩基以上の相違が認められた。両者ともGenotype Cで、Subtypeはadrと推定された。献血者検体のCP/PreC領域の塩基配列は検体量不足で決定できなかった。また、ウイルス濃度も検体量不足で測定できなかった。

前回献血の赤血球製剤(個別NAT陽性製剤)はすでに使用されていたが、その受血者の輸血4カ月後のHBs抗原検査は陰性で、赤血球製剤からの感染は認められなかった。しかし、受血者のHBV関連検査は、輸血前には施行されておらず、また、輸血後の検査も、輸血4カ月後のHBs抗原検査のみであり、感染が成立しなかった要因については解析できなかった。

考 案

自覚症状がないため、輸血1年10カ月後の遡及調査で、はじめて判明したHBV感染症例を経験した。感染源は、HBc抗体弱陽性既感染者すなわちoccult HBV carrierであった^{6),7)}。これまで、この献血者は、HBs抗原・HBc抗体とともに陰性であった。しかし、2012年8月から、HBs抗体値が200mIU/mL未満の場合のHBc抗体価陽性基準が、12.0C.O.I.以上から1.0C.O.I.以上に変更になった¹⁾。その結果、検査結果自体には大きな変化がなかったが、今回の献血時にHBc抗体陽転化と判定され(表1)，遡及調査の対象となった。その遡及調査で、2年6カ月前の前回献血時の保管検体で、HBV個別NATが陽性と判明した(表1)。この時点での献血者の検査結果をまとめると、①個別NATが陽性で、ウイルス量が少ない。②HBs抗原が陰性である。③HBc抗体とHBs抗体が弱陽性であり、HBV初感染時のウンドウ期ではないと思われる。以上よりoccult HBV carrierである可能性が高いと考えられた^{6),7)}。

HBs抗体値が200mIU/mL未満の場合、HBc抗体値が1.0C.O.I.以上から12.0C.O.I.未満の場合には、個別NAT陽性率が1.94%と報告されている⁸⁾。しかし、この場合のHBc抗体値の数値の大小と、個別NAT陽性率とは、関連は認めなかつ

患 者 1301:GCTATGCCCTC ATCTTCTTG TGGTTCTTCT GGAACATCCAA GGTATGTTGC CCGTTTGTC TCTGCTTCCA GGAACATCAA CTACCAAGCAA GGGACCATGC 1400	
献血者 1:..... 43
対照株 1301:..... A..... C..... 1400
codon122:Lys(d)	
患 者 1401:AAAACCTGCA CGACTCTGTC TCAAGGAACC TCTATGTTTC CCTCTTGTTG CTGTACAAAA CCTTCGGACG GAAACTGCAC TTGTATTCCC ATCCCATCAT 1500	
献血者 44:..... 143
対照株 1401:G..... T..... A..... 1500
codon160:Arg(r)	
患 者 1501:CCTGGGCTTT CGCAAGATTG CTATGGGAGT GGGCCTCAGT CCGTTTCTCC 1550	667
献血者 144:..... 193
対照株 1501:..... T..... 1550
患 者 [REDACTED] : Genotype C / Subtype adr	
献血者 [REDACTED] : Genotype C / Subtype adr	
対照株 (X75656) : Genotype C / Subtype adr	

図1 HBV-DNAのS領域193bp(nt.475-667)の比較

た⁸⁾。当該献血者の場合も、個別NAT陽性となった前回献血時のHBc抗体価は6.2C.O.I.であったが、今回献血時にはHBc抗体価は8.3C.O.I.で個別NATは陰性であった（表1）。

Occult HBV carrierからの輸血でHBVに感染する頻度は、急性B型肝炎のウインドウ期の献血者からの感染に比べて低いと報告されている⁹⁾。そして、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¹⁰⁾。本事例の受血者は、高齢者ではあったが、交通外傷に起因する輸血であり、免疫不全状態ではなかった。血液製剤中に併存するHBs抗体が35.3mIU/mLと低値であったことが、HBV感染成立に関与したと思われる¹¹⁾。同様の事例を、我々は既に本学会誌で報告している¹²⁾。

本事例で特徴的なことは、全く自覚症状がなく、また、輸血後の血液検査でも明らかな肝機能異常がなく、輸血後1年10カ月目の遡及調査で初めてHBV感染が確認されたことである。本事例の受血者は、e抗原陽性HBV carrierである。輸血後にHBV carrierとなるのは、受血者が血液疾患等による免疫不全状態の症例での報告が散見されるが^{10), 13)}、当該受血者には血液疾患等による免疫不全状態は認めなかった。また、成人でHBV carrierとなる場合には、genotype Aの感染が多いと報告されているが¹⁴⁾、今回同定されたHBVは、genotype Cであった。受血者がやや高齢であり、加齢に伴う免疫能の低下が、HBV carrier化に関与した可能性が考えられる。

この受血者の遡及調査時の検査ではIgM-HBc

抗体がわずかながら陽性であった。このことは受血者が、輸血後に輸血以外の原因で初感染した可能性を示唆するかもしれない。しかしながらIgM-HBc抗体は、HBVの慢性感染時には低力価のものがしばしば認められ^{4), 5)}今回の例もそれに該当するものと考えられる。またB型急性肝炎後は、IgM-HBc抗体価は10.0S/CO以上の高力価が少なくとも数ヶ月は続くとされる⁴⁾。また総HBc抗体価が13.18S/COと高力価陽性であったことは、受血者がすでにHBV持続感染状態にあったことと符合するものであろう³⁾。

今回の事例では保管検体のウイルス量が少なかったために、塩基配列の比較はS領域の193bpについてのみしか行われなかった。しかしながら多数のレファレンス配列との比較により、本事例の塩基配列はこの献血者に固有のものと思われ、献血者由来の血液で感染した可能性が極めて高いものと考えられた。

HBc抗体価の陽性判定基準変更で、HBc抗体弱陽性既感染者からのHBV感染事例は今後減少するものと思われる。さらに、2014年8月からは、20-pool NATから個別NATになり、より微量のウイルスを検出できるようになった。しかしながら、輸血によるHBV感染の有無の確認には、臨床症状や肝機能検査での異常の有無にかかわらず、遡及調査ガイドラインに示されるように²⁾、輸血後のHBV-NAT検査の実施が重要なことが、この事例で示された。

本論文の要旨は、第37回日本血液事業学会総会(札幌市、2013年10月)において報告した。

文 献

- 1) 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
- 2) 日本赤十字社血液事業本部：血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン(改定版) 平成17年3月(平成26年7月一部改正)，2014
- 3) CRCグループホームページ：臨床検査情報、よくある検査のご質問、HBc抗体を測定する意義と結果の解釈について。
http://www.crc-group.co.jp/crc/q_and_a/95.html

(2015年11月現在)

- 4) 中尾瑠美子ほか：B型急性肝炎とHBVキャリア急性増悪のCLIA法IgM-HBc抗体価による判別、肝臓，47：279-282，2006
- 5) 中尾瑠美子ほか：化学発光免疫測定法(CLIA法)によるIgM型HBc抗体測定用試薬「アーキテクト・HBc-M」の臨床的有用性評価、医学と薬学，52：847-858，2004
- 6) Zeinab Nabil Ahmed Said: An overview of occult hepatitis B virus infection, World J Gastroenterol,

- 17: 1927-1938, 2011
- 7) Raimondo G *et al.*: Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection, J Hepatol, 49: 652-657, 2008
- 8) Taira R *et al.*: Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan, Transfusion, 53: 1393-1404, 2013
- 9) Candotti D, Allain JP: Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection, J Hepatol, 51: 798-809, 2009
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 本田豊彦ほか：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，血液事業，36：721-725，2013
- 13) 岸本裕司ほか：核酸増幅検査導入後のHBVウインドウ期の血小板製剤による輸血後肝炎，日本輸血学会雑誌，49：444-448，2003
- 14) Ozasa A *et al.*: Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection, Hepatology, 44: 326-334, 2006