手術時輸血に伴う G 型肝炎ウイルス感染の検討

藤原 俊文¹⁾ 二神 信夫²⁾ 砂川 浩²⁾ 讃井 将満²⁾
大塚 祐史²⁾ 村山 隆紀²⁾ 谷口 良久²⁾ 瀬尾 憲正²⁾
岩田 明子³⁾ 加藤 尚美³⁾ 飯塚 久雄³⁾ 田中 建志³⁾

¹⁾自治医科大学付属大宮医療センター総合医学第 1

²⁾自治医科大学付属大宮医療センター麻酔科

³⁾埼玉県赤十字血液センター

(平成10年 8 月17日受付)

(平成10年11月11日受理)

TRANSFUSION -ASSOCIATED HEPATITIS G VIRUS INFECTION FOLLOWING SURGERY

Toshifumi Fujiwara¹⁾, Nobuo Futagami²⁾, Hiroshi Sunagawa²⁾, Masamitsu Sanui²⁾,
Hiroshi Otuka²⁾, Takanori Murayama²⁾, Yoshihisa Taniguchi²⁾, Norimasa Seo²⁾,
Akiko Iwata³⁾, Naomi Kato³⁾, Hisao Iizuka³⁾ and Takeshi Tanaka³⁾

¹⁾Department of Integrated Medicine, Omiya Medical Center, Jichi Medical School

²⁾Department of Anesthesia, Omiya Medical Center, Jichi Medical School

³⁾Japanese Red Cross Saitama Blood Center

A new hepatitis-associated virus, hepatitis G virus (HGV), has been reported. Although its epidemiology, mode of transmission, and infectiousness are not yet well understood, it may be transmitted by transfusion. We investigated the transmission of HGV in 146 patients who underwent surgery, during which an average of 6.0 ± 6.0 (range 1 to 35) units of blood was transfused. Transmission was determined through postoperative detection of HGV-RNA. Ten patients (6.8%) demonstrated HGV-RNA in the serum within 1 to 4 weeks after operation. Among these, HGV-RNA was detected in at least one of the blood units received by seven patients, all of whose units were available for testing. HGV-RNA was detected transiently for 2 to 3 weeks after surgery in two, and persisted after transfusion in the other eight. HGV viremia did not resolve in most of these patients and persisted longer than 16 months. None of them developed posttransfusion hepatitis. These results indicate that HGV can be transmitted by transfusion and that infection is permanent, but does not induce posttransfusion hepatitis.

Key words: hepatitis G virus, transfusion, posttransfusion hepatitis

はじめに

輸血に関連して感染するウイルスとして G 型肝炎ウイルス (HGV) が発見された。G 型肝炎ウイルスは C 型肝炎ウイルスに近いプラス鎖 RNA ウィルスで、Flaviviridae ウィルスに属する¹⁾²⁾。非 A-E 肝炎患者血液より分離され、劇症肝炎・輸血後肝炎の原因ウイルスと注目されたが³⁾⁴⁾、その後の報告で肝炎ウイルスとしての意義はいまだ不

明な点が多い⁵⁾。日本赤十字社血液センター供血者における HGV キャリアーの頻度は約 1 % とされている⁶⁾⁷⁾。今回、手術時輸血による HGV 感染と臨床意義につき検討したので報告する。

対象・方法

自治医科大学付属大宮医療センターで、96 年 4 月より 97 年 9 月までの 18 か月間に手術時輸血を施行した 146 例を対象とした。

術前および術後4週間は可及的に1週間毎に採血し、以後は検査時血液を用いた。血清を分離し-20°Cに凍結保存し術前及び術後4週間までの血中HGV-RNA検索を行ない、陽性例では引き続き経過観察した。

HGV-RNA測定:患者血清25 μ l中HGV-RNA(NS3)をNested PCRにて測定した。陽性例では患者血清をTE Buffer(10mM Tris-HCl(pH8.0), 1mM EDTA)で、最大10³倍まで希釈測定し、判定は以下のごとくとした。

1+:血清未希釈, 2+:血清10倍希釈, 3+:血清10²倍希釈, 4+:血清10³倍希釈以上で陽性

結 果

対象症例の臨床背景

146例は男88例, 女58例。年齢は17~90歳, 中央値67歳であった。

術前輸血歴は38例(26.0%), 肝疾患既往は20例(13.7%), Anti-HCV陽性13例(8.9%), HBsAg陽性2例(1.4%)であった。HGV-RNA既陽性が2例(1.4%)にみられた。HGV-RNA既陽性の2例は輸血歴があったが、HCV抗体は陰性で肝疾患の既往はなかった。

手術時輸血は146例に対して総計876人から行われ、1例あたり供血者数(平均 $\pm$ 標準偏差)は1~35(6.0 $\pm$ 6.1)人、輸血単位数(平均 $\pm$ 標準偏差)は1~75(13.0 $\pm$ 15.1)単位であった。

HGV感染例の検討

HGVRNAは10例で陽性化した(10/144=6.9%

)。7例では術後1週間目より陽性化し、4週までに全例で陽性化した(Table 1)。

2例は一過性で術後2~3週間後には陰性化した。8例では観察期間中、HGV-RNAは持続陽性となった。

HGV感染者10例の術中輸血製剤の検索から7例でHGV-RNA陽性の8製剤が確認された。なお、残る3例では、手術直後の輸血からの感染が疑われた。これら献血者8人のうち、2例で軽度の肝機能上昇を認めた(Table 2)。1例はALT 43 IU/l AST 39 IU/l GTP 64 IU/lで、1例ではGTP 130 IU/lであった。HGV感染者で術後、特異なALT変化はみられなかった(Fig. 1)。

供血者のHGV陽性頻度は、少なくとも8/876(0.9%)と推定された。

HGV感染群と非感染群の比較 (Table 3)

HGV感染群と非感染群で性・年齢に有意差はみられなかった。HGV感染群は非感染群に比べて、輸血供血者数・単位数は有意に多かった(p<0.05; Welchのt検定)。

術後2週間以後の2週間以上続く肝機能異常(ALT>30 IU/l)は、HGV感染群、非感染群とも30%の症例でみられた。

輸血後肝炎は非感染群の1例でみられ、術後4週後の血清よりTTV-DNAが検出された。(Fig 2)

考 察

手術時輸血に伴うHGV感染につき検討した。

Table 1 HGV-RNA in HGV-infected cases

Patient	Age	Sex	Pre	1W	2W	3W	4W	3M	6M	9M	12M	16M
1	63	F	-	1+	1+	-	-				-	-
2	62	M	-	1+	-	-	-	-				
3	61	M	-	-	-	-	1+					
4	62	M	-				1+	4+				
5	44	M	-	-	1+	2+	2+		4+			
6	34	F	-	2+	2+	2+	4+			4+	4+	1+
7	47	M	-	4+	4+		4+					
8	67	M	-	1+	1+	1+	1+					
9	71	M	-	1+	2+	2+						
10	77	F	-	2+	4+	4+	4+					

Table 2 Laboratory findings in HGV(+) donors

No	Age (years)	Sex	HGV	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	GTP (IU/l)	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	T-Chol (mg/dl)
1	18	M	4+	12	15	19	7.8	4.1	171
2	26	M	1+	20	18	16	7.2	4.0	166
3	44	M	4+	21	19	21	6.9	3.7	178
4	57	M	4+	24	26	43	7.3	3.9	203
5	60	M	1+	29	29	130	7.3	4.2	248
6	47	F	1+	18	17	29	7.2	3.8	248
7	51	F	4+	16	14	24	7.5	4.1	213
8	56	F	4+	43	39	64	7.5	3.9	290

Fig. 1 ALT changes in HGV-infected cases

Table 3 Clinical Features in patients with and without HGV

	HGV Positive (n=10)	HGV Negative (n=134)
Sex (M/F)	7/3	79/55
Age (mean)	34~77 (58.8)	17~90 (65.3)
HBsAg	0 (0%)	2 (1.5%)
Anti-HCV	0 (0%)	13 (9.7%)
Liver disease history	2 (20%)	18 (24.1%)
Number of blood donors (mean)*	3~30 (12.2)	1~35 (5.5)
Postoperative ALT elevation	3/10 (30%)	33/108 (30.6%)
Posttransfusion hepatitis	0	1 (TTV)

対象例146例中HGV-RNA既陽性が2例(1.4%)で、輸血に伴い新たなHGV感染が、144例中10例(6.9%)でみられた。その頻度は日本の一般集団におけるHGV-RNA陽性率(1.0%前後)と供血者数876人から推測されうる頻度であつ

Fig. 2 Posttransfusion hepatitis with TTV infection

た⁶⁾⁷⁾。輸血供血者数がHGV感染群で非感染群に比して有意に多いのは、輸血量が多くなるにつれてHGV感染血液が輸血される確率が高くなることを反映していると考えられる。

HGV-RNAは感染者で術後早期より血中に出現する。その理由として、供血血液にHGVが高濃度に含まれている、HGV-RNAのdoubling timeが短いことが予想される。今後、輸血直後からのHGV-RNAの測定を行なえば、血中早期出現の機序が明らかとなろう。

HGV-RNAは2例で一過性に検出されたが、多くは観察期間中持続陽性となった。1例では術後16カ月を経て持続陽性であり、他の報告と同じくHGV感染が慢性化することを示した⁷⁾。一過性感染2例では何らかの排除機構がはたらいたと考えられるが、その候補としてHGV中和抗体とされる抗E2抗体の関与が示唆される⁸⁾。

HGV 感染群での術後 ALT 一過性上昇が見られたが、その頻度、程度は非感染群との間に差はみられなかった。輸血後肝炎は非感染群に 1 例みられ、TTV 感染例であった。HGV 感染群では輸血後肝炎の発症はみられなかった。

HGV は肝炎患者より発見され、原因ウイルスとして注目されたが、肝炎との関わりは今だ明らかでない。我が国における HGV を劇症肝炎の原因ウイルスとする報告もその後の報告では確認されていない。手術輸血による我々の検討でも HGV と輸血後肝障害との関連は明らかでなかった。Alter らは HGV 輸血後肝炎の発症頻度は 5% と報告しており⁹⁾、HGV は肝炎ウイルスとして他のウイルスに比較して病原性は低いと考えられる。しかし持続感染が多い HGV 感染の臨床的意義を明確にするには、今後多数例での長期的な観察が必要と考える。

文 献

- 1) Simons J N, et al: Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med* 1: 564-569, 1995.
- 2) Leary T P, et al: Sequence and genomic Organization of GBV-C: a novel member of the flaviviridae associated with human non-A -E hepatitis. *J Med Virol* 48: 60-67, 1996.
- 3) Linnen J, et al: Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 271: 505-508, 1996.
- 4) Yoshida M, et al: Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 346: 1131-1132, 1995.
- 5) Kuroki T, et al: Does GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan? *Lancet* 347: 120, 1996.
- 6) Nakatsuji Y, et al: Prevalence and disease association of hepatitis G virus infection in Japan. *J Viral Hepatitis* 3: 307-316, 1996.
- 7) Masuko K, et al: Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 334: 1485-1490, 1996.
- 8) Bruce JD, et al: An ELISA for detection of antibodies to the E2 protein of GB virus C. *J Infectious Disease* 175: 458-461, 1997.
- 9) Alter HJ, et al: Transfusion-associated hepatitis G virus infection. IX triennial international symposium on viral hepatitis and liver disease (abstract no 120), 1996.