

平成13年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

非加熱血液凝固因子製剤を使用した血友病以外の患者  
における肝炎ウイルス感染に関する調査研究報告書

主任研究者 島田 馨 (東京専売病院院長)  
分担研究者 齋藤 英彦 (国立名古屋病院院長)  
白幡 聡 (産業医科大学教授)  
丹後 俊郎 (国立保健医療科学院部長)  
三田村圭二 (昭和大学医学部教授)

# 目 次

## I. 総括研究報告書

非加熱血液凝固因子製剤を使用した血友病以外の患者における肝炎ウイルス感染に関する調査研究 .....	1
(資料1) 調査結果の研究利用同意書 .....	27
(資料2) 非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス感染に関する調査同意のための説明書 .....	31
(資料3) 非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス感染に関する調査研究概要 .....	35
(資料4) 「非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス感染に関する調査研究」調査票 .....	39
(資料5) 追加調査票 .....	43

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）  
総括研究報告書

非加熱血液凝固因子製剤を使用した血友病以外の患者における  
肝炎ウイルス感染に関する調査研究

主任研究者 島田 馨 東京専売病院長

### 研究要旨

非加熱血液凝固因子製剤を投与された非血友病患者におけるB型およびC型肝炎ウイルス（以下、肝炎ウイルス）の感染実態について調査・分析した。さらに、当該製剤の投与が確認され、肝炎ウイルス検査陽性の者については、医療機関における現在の診療状況について調査した。非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認された者は、投与の有無が確認できない者に比べて統計学的に有意に肝炎ウイルスの感染率が高かった。また、本調査研究により、新規に治療対象となった者も多く、本調査研究に意義があった。現在の診療状況については、経過観察の者が多かった。

### 分担研究者

齋藤 英彦 国立名古屋病院長  
白幡 聡 産業医科大学教授  
丹後 俊郎 国立保健医療科学院部長  
三田村圭二 昭和大学医学部教授

重要な問題である。

このような中、厚生労働省において設置された「肝炎対策に関する有識者会議」（座長：杉村 隆 国立がんセンター名誉総長）では、特に非加熱血液凝固因子製剤（本報告書において、血液凝固第Ⅷ因子製剤・第Ⅸ因子複合体製剤を指す。）を投与された非血友病患者について、一般に比べてHCVの感染率が高いと推測されるものの、感染の実態等についてなお不明な点があることや、患者本人も感染に対する不安を感じている場合が多いと想定されることから、感染実態を把握するための調査を早急に実施すべきとの意見が出された。

### A. 研究目的

肝炎ウイルスの持続性感染者は、B型肝炎ウイルス（以下「HBV」という。）については120万人から140万人、C型肝炎ウイルス（以下「HCV」という。）については100万人から200万人存在すると推定されている。

特に、HCV感染者は、感染後数十年を経て肝硬変や肝がんを発症することがあり、このような持続性感染者への対策は非常に

このような状況を踏まえ、本調査研究班は、非加熱血液凝固因子製剤の投与を受けた可能性のある非血友病患者に対し、肝炎ウイルス検査の受診機会を設けるとともに、これらの人々について、HBV及びHCV

の感染実態を調査することとした。また、併せて、肝炎ウイルスに感染している者の現在の診療状況についても調査した。

## B. 研究方法

### 1 調査研究の対象の特定

#### (1) 対象非加熱血液凝固因子製剤について

国内血由来、国外血由来かを問わず、多数の供血者からの血漿をプールして、濃縮し製造した血液凝固因子製剤のうち、肝炎ウイルスに対して、加熱などの有効な不活化処理がなされていない血液凝固因子製剤（以下「非加熱血液凝固因子製剤」という。）を対象とした（表1）。

表1 対象非加熱血液凝固因子製剤

<p>①平成8年の「非加熱血液凝固因子製剤による非血友病H I V感染に関する調査」の対象となった輸入非加熱血液凝固因子製剤（クリスマシン、コーナイン、ベノピール、コンファクト8、コンコエイト、コーエイト、クリオプリン、プロフィレート、ヘモフィルS、ヘモフィルH、ファイバ「イムノ」）</p> <p>② ①以外の製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・国内血由来の非加熱血液凝固因子製剤（PPSB-ニチヤク、ハイクリオ）</li> <li>・エタノール処理されていた輸入非加熱血液凝固因子製剤（プロプレックス、オートプレックス）</li> </ul>
--

#### (2) 対象者について

本調査研究の対象者は、(1)の対象非加熱血液凝固因子製剤を、それらの国内使用

開始年である昭和47年から、昭和63年\*までの間に投与された者とした。

\* 対象製剤が全て加熱処理されたのが昭和62年。在庫使用を考慮して、有効期間が1年間であることから、昭和63年までを対象とした。

しかし、実際には患者個人を特定することは困難であったため、対象非加熱血液凝固因子製剤を投与した可能性のある医療機関を特定し、同医療機関のカルテ等の記録をもとに、該当患者を把握することとした。

#### (3) 特定医療機関

平成8年の「非加熱血液凝固因子製剤による非血友病H I V感染に関する調査」により、(1)の表1の①に示した非加熱血液凝固因子製剤（以下「製剤①」という。）の投与を行った可能性のある医療機関が特定され、かつ、公表されている（施設数2,344）。これら医療機関のうち、本調査研究の対象として適当でないものとして、公表資料の「その他情報提供内容」欄に、以下のいずれかに該当する内容が記載されている医療機関を本調査研究対象から除外し、残りの医療機関（施設数696）を対象とした。

- ・輸入非加熱血液凝固因子製剤を納入していない、あるいは、投与していない。
- ・輸入非加熱血液凝固因子製剤を納入しているが、血友病患者のみに投与している。
- ・輸入非加熱血液凝固因子製剤を非血友病患者に投与しているが、投与した患者は全て死亡している。

また、同じく表1の②に示した非加熱血液凝固因子製剤（以下「製剤②」という。）を納入していた医療機関を新たに調査し、特定した（施設数182）。

最終的には、805の医療機関が特定された。

表2

	施設数
製剤①を投与した可能性のある医療機関	696
製剤②を投与した可能性のある医療機関	182(うち73は重複)
合計(廃院・所在不明の87を含む。)	805

(4) 検査受診の勧奨・呼びかけ

(3)で特定した医療機関(以下「特定医療機関」という。)において把握している対象者に対し、可能な限り、文書又は電話を用いて検査受診を勧奨した。また、対象者の転居等により医療機関で把握しきれない場合が想定されたため、併せて厚生労働省において、特定医療機関名を公表し、非加熱血液凝固因子製剤を投与された可能性がある表3に該当する者に対し、検査受診を呼びかけた。

表3 検査受診の呼びかけの対象者

<p>○昭和47年～昭和63年の間に次のような病気で、特定医療機関に入院したことのある者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新生児出血症(新生児メレナ、ビタミンK欠乏症等)等の病気で「血が止まりにくい」との指摘を受けた者</li> <li>・肝硬変や劇症肝炎で入院し、出血が著しかった者</li> <li>・食道静脈瘤の破裂や消化器系疾患により大量の吐下血があった者</li> <li>・大量に出血するような手術を受けた者(出産時の大量出血も含む)</li> </ul> <p>*平成8年に公衆衛生審議会伝染病予防部会非血友病HIV感染調査小委員会の議論を踏まえ、旧厚生省が行ったHIV検査受診呼びかけの対象者として提示された者。</p>
--

2 調査の方法

(1) 検査の実施

特定医療機関に検査受診のため来院した者に対し、肝炎ウイルス検査(検査項目は表4のとおり)を実施した。検査実施期間は、平成13年3月29日から平成13年7月31日までとした。

検査は、医療機関における採血により行った。採取した検体(血液)は各医療機関から検査機関(株式会社エスアールエル)に送付された。

検査機関で出された検査結果は、検体送付元である医療機関に文書で報告され、医療機関より検査受診者に説明された。

表4 検査項目

HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体、HCV核酸定性検査(HCVRNA)
---

(2) 検査受診者の同意

本調査研究に際しては、調査結果の研究利用について、(1)の検査を受診した者の同意を得ることを条件とした。つまり、調査目的等を説明の上、同意が得られた者についてのみ調査票を記入することとした。なお、医療機関において行う説明内容を別紙のとおり事前に医療機関に配布した。同意は検査受診者本人による同意書への記載をもって行い、得られた同意書を診療録に貼付の上、医療機関において保管することとした。

(3) 医療機関における調査票の記入

医療機関においては、検査機関から報告された検査結果を調査票に貼付するとともに調査票の設問に対する回答を記入してもらった。

現存する資料、本人の記憶等により、可能な限りにおいて非加熱血液凝固因子製剤

投与歴又は投与された可能性に関する情報を把握し、調査票に記入してもらった。

他の医療機関（廃院となった医療機関も含む。）において非加熱血液凝固因子製剤を投与されていた者が来院した場合、その医療機関が現存する場合は、当該医療機関に照会し、判明した情報について記載することとし、それ以外の場合については、本人の記憶により可能な限り投与歴又は投与された可能性に関する情報を把握し、調査票に記入してもらうこととした。

また、本調査研究以前に、既に、肝炎ウイルス検査（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体）全てを受けている者については、当該検査結果を調査票に記入してもらうこととした。

### 3 追加調査

上記調査（以下「平成13年調査」という。）の結果について、平成14年3月7日に研究班で議論を行ったところ、非加熱血液凝固因子製剤の使用が確認された者に係るHCVの検査陽性率（HCVRNA陽性<sup>\*1</sup>29.9%。HCV抗体陽性<sup>\*2</sup>52.0%）が、非加熱血液凝固因子製剤使用の有無が確認できない者の陽性率（HCVRNA陽性4.1%。HCV抗体陽性7.4%）に比べてかなり高かったことから、班員から、非加熱血液凝固因子製剤による肝炎ウイルス感染に対する関与を検討するために、非加熱血液凝固因子製剤以外の経路によるHCVの感染の可能性も併せて調査しておくべきとの指摘がなされた。

このため、平成13年調査の結果、非加熱血液凝固因子製剤の使用が確認された者について、過去の輸血歴、フィブリノゲン製剤投与歴を追加して調査することとした。また、平成13年調査研究により、HCV検査結果が陽性とされた者については、併せて医療機関における現在の診療状況につ

いて調査することとした。

調査方法は平成13年調査と同様に、医療機関に追加調査分の調査票を配布し、対象者の同意が得られた場合に調査票に必要事項を記入してもらうこととした。

なお、当初、追加調査分の調査票記入期間を平成14年3月から平成14年4月末までと設定していたが、平成14年4月末までに調査票の回収率が5割に満たなかったことから、期間を延長し、遅延分についても平成14年10月まで可能な限り解析を行った。

※ 1：血液検査でHCVRNAが陽性となった場合、HCVに感染していることを示す。

※ 2：血液検査でHCV抗体検査陽性となった場合、HCVに感染しているか、過去に感染したこと（治癒を含む）がある。

## C. 調査研究結果

### 1 検査受診状況・調査票回収状況

#### (1) 検査受診状況

検査受診者については以下のとおりであった。

製剤①の投与を受けた者は、当該非加熱血液凝固因子製剤を投与した可能性のある医療機関において1,174人が特定された。このうち、医療機関が受診を勧奨した者が701人、そのうち、実際に受診した者が329人であった。

また、製剤②の投与を受けた者は、当該非加熱血液凝固因子製剤を投与した可能性のある医療機関において580人が特定された。このうち、医療機関が受診を勧奨した者が298人、そのうち、実際に受診した者が155人であった。

その他検査受診の呼びかけに対し、自発的に検査を受けた者は9,280人であった。以上を合わせると、本調査研究において、検査を受けた者の総数は、9,764人であった。

表5 検査受診状況

区分	対象者数	うち勸奨者数	うち受診者数
製剤①投与	1,174人	701人	329人
製剤②投与	580人	298人	155人
自発的受診者	—	—	9,280人
計			9,764人

(2) 調査票回収状況

検査受診者が本調査研究に対し同意した場合、調査票を医療機関から返送してもらうこととした。

本調査研究の対象となった医療機関の数は、1で示したとおり、805であり、うち調査票を返送した医療機関の数は531であった。また、返送された調査票数は9,680であった。

(このうち、記載不備等を除いた分析可能な調査票数は、9,202であった。)

また、追加調査については、非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認された者を対象としたところ、対象となった医療機関の数は132であり、そのうち94の医療機関から調査票が返送された。94の医療機関において非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認された者は、391人であり、そのうち、293人から回答を得た。

(このうち、記載不備等を除いた分析可能な調査票数は、261であった。)

なお、追加調査の対象となる者は、平成13年調査の結果、当初は404人と推定されたが、追加調査により改めて医療機関が確認を行った結果、調査票への記載ミス等のため、是非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認できなかったケースが判明し、391人となった。

表6 回収率

	対象医療機関数	調査票返送医療機関数	対象者数	回答数
平成13年調査	805	531 (66.0%)	9,764人	9,680 (99.1%)
追加調査	132	94 (71.2%)	391人	293 (74.9%)

2 調査対象者の概要

調査対象者を、性別、年齢階層別、診療科目別、原因疾患（非加熱血液凝固因子製剤を投与する対象となった疾患）別に集計した。

なお、診療科目の種類は、医療施設調査（厚生労働省）に準拠し、感染症科、総合診療科も加えた。

表7

## 性別調査対象者数

	非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認された者		同製剤投与の有無が確認できない者		合計	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合
全体	391	100.0%	8811	100.0%	9202	100.0%
男性	213	54.5%	2466	28.0%	2679	29.1%
女性	177	45.3%	6315	71.7%	6492	70.5%
不明	1	0.3%	30	0.3%	31	0.3%

表8

## 年齢階層別調査対象者数

	非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認された者		同製剤投与の有無が確認できない者		合計	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合
全体	391	100.0%	8811	100.0%	9202	100.0%
～19歳	176	45.0%	464	5.3%	640	7.0%
20～29歳	85	21.7%	875	9.9%	960	10.4%
30～39歳	18	4.6%	941	10.7%	959	10.4%
40～49歳	19	4.9%	1995	22.6%	2014	21.9%
50～59歳	38	9.7%	2541	28.8%	2579	28.0%
60～69歳	34	8.7%	1401	15.9%	1435	15.6%
70歳以上	21	5.4%	537	6.1%	558	6.1%
不明	0	0.0%	57	0.6%	57	0.6%

表9

## 診療科別調査対象者数

	非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認された者		同製剤投与の有無が確認できない者		合計	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合
全体	391	100.0%	8811	100.0%	9202	100.0%
内科	115	29.4%	3722	42.2%	3837	41.7%
呼吸器科			5	0.1%	5	0.1%
消化器科	17	4.3%	1423	16.2%	1440	15.6%
循環器科			14	0.2%	14	0.2%
小児科	167	42.7%	241	2.7%	408	4.4%
神経内科			1	0.0%	1	0.0%
外科	36	9.2%	625	7.1%	661	7.2%
整形外科			215	2.4%	215	2.3%

形成外科			18	0.2%	18	0.2%
脳神経外科	3	0.8%	118	1.3%	121	1.3%
呼吸器外科			45	0.5%	45	0.5%
心臓血管外科	1	0.3%	69	0.8%	70	0.8%
小児外科	4	1.0%	22	0.2%	26	0.3%
産婦人科	6	1.5%	868	9.9%	874	9.5%
産科			60	0.7%	60	0.7%
婦人科	8	2.0%	186	2.1%	194	2.1%
眼科			3	0.0%	3	0.0%
耳鼻咽喉科	1	0.3%	34	0.4%	35	0.4%
皮膚科	2	0.5%	5	0.1%	7	0.1%
泌尿器科	1	0.3%	91	1.0%	92	1.0%
こう門科			2	0.0%	2	0.0%
歯科口腔外科			3	0.0%	3	0.0%
感染症科	5	1.3%	163	1.8%	168	1.8%
総合診療科	10	2.6%	331	3.8%	341	3.7%
その他	11	2.8%	144	1.6%	155	1.7%
不明	4	1.0%	403	4.6%	407	4.4%

表10

原因疾患別調査対象者数

	非加熱血液凝固 因子製剤の投与 が確認された者		同製剤投与の 有無が確認 できない者		合計	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合
全体	391	100.0%	8811	100.0%	9202	100.0%
新生児出血症	177	45.3%	330	3.7%	507	5.5%
肝硬変、劇症肝炎、 食道静脈瘤の破裂	8	2.0%	29	0.3%	37	0.4%
上記3疾患以外の 消化器系疾患	16	4.1%	283	3.2%	299	3.2%
出産時の 大量出血	10	2.6%	2327	26.4%	2337	25.4%
その他大量に出血 するような手術	78	19.9%	3678	41.7%	3756	40.8%
その他	90	23.0%	1850	21.0%	1940	21.1%
複数回答	3	0.8%	96	1.1%	99	1.1%
不明	9	2.3%	218	2.5%	227	2.5%

### 3 肝炎ウイルス感染状況について

#### (1) 感染状況分析

「全対象者」、「非加熱血液凝固因子製剤投与が確認された者」、「非加熱血液凝固因子製剤投与の有無が確認できない者」といったそれぞれの集団について、下表のa～hの各項目に従って分類される各群（例えば、「b. 性別」という項目であれば、「男性」と「女性」の2つの群）について、肝炎ウイルス（C型、B型）検査結果陽性者の数を集計した。

陽性者の多寡を評価するためには、本来、対照群のデータを用意して比較検証すべきであるが、適当な対照群データが存在しなかったため、各項目ごとに群間の相対的なリスク比（オッズ比）を算出し、これを用いて評価することとした。なお、分析は多変量ロジスティック解析により行った。

表11 分析項目一覧

	全対象者 (9,202人)	製剤投与が確認された者 (391人)	製剤投与の有無が確認できない者 (8,811人)
a. 非加熱製剤の投与の有無 (製剤投与が確認された者と投与の有無が確認できない者と違いがあるか。)	○	—	—
b. 性別 (男女差があるか。)	○	○	○
c. 年齢 (年齢階層で違いがあるか。)	○	○	○
d. 原因疾患 (原因疾患の種類で違いがあるか。)	○	○	○
e. 肝障害の自他覚所見 (所見の有無で違いがあるか。)	○	○	○
f. HBV感染状況 (HBVの感染と関連があるか。)	○	○	○
g. 投与製剤の由来 (海外由来と国内由来とで違いがあるか。)	—	○	—
h. 投与量 (1回の投与量により感染率が変動するか。)	—	○	—

\* 「○」は分析実施対象集団

表12 C型肝炎ウイルス (HCV) 及びB型肝炎ウイルス (HBV) の感染状況の概要

	製剤使用が 確認された者	製剤使用の有無が 確認できない者	計
HCV遺伝子検査 実施者数 (HCVRNA)	352人	8,785人	9,137人
陽性者数 (陽性率)	108人 (30.7%)	362人 (4.1%)	470人 (5.1%)
HCV抗体検査 実施者数	391人	8,806人	9,197人
陽性者数 (陽性率)	207人 (52.9%)	648人 (7.4%)	855人 (9.3%)
B型肝炎検査 実施者数 (HBs抗原)	391人	8,809人	9,200人
陽性者数 (陽性率)	18人 (4.6%)	119人 (1.4%)	137人 (1.5%)

表13 分析結果 (オッズ比) \*は有意差あり

全対象者 9,202 例

13-1.

HCV抗体 N=8,493

変数	推定 オッズ比	95%信頼区間		+*)		-		計 8,493	
		下限	上限	人数 747	比率	人数 7,746	比率		
投与歴	製剤投与確認	13.913*	10.372	18.745	155	47.8%	169	52.2%	324
	投与有無確認できず	1.000			592	7.2%	7,577	92.8%	8,169
性別	男性	1.407*	1.169	1.693	304	12.3%	2,165	87.7%	2,469
	女性	1.000			443	7.4%	5,581	92.6%	6,024
年齢	20~29歳	1.031	0.688	1.554	75	8.4%	815	91.6%	890
	30~39歳	1.008	0.622	1.639	49	5.5%	845	94.5%	894
	40~49歳	1.488	0.959	2.340	117	6.2%	1,757	93.8%	1,874
	50~59歳	1.709*	1.121	2.648	190	7.8%	2,235	92.2%	2,425
	60~69歳	2.157*	1.409	3.353	152	11.3%	1,194	88.7%	1,346
	70歳以上	3.279*	2.070	5.255	96	18.6%	419	81.4%	515
	19歳以下	1.000			68	12.4%	481	87.6%	549
原因疾患	肝硬変等	1.125	0.370	3.113	8	24.2%	25	75.8%	33
	その他消化器系	0.849	0.478	1.494	37	12.8%	252	87.2%	289
	出産時大量出血	0.802	0.500	1.293	125	5.6%	2,093	94.4%	2,218
	その他大量出血手術	0.886	0.578	1.365	319	8.9%	3,275	91.1%	3,594
	その他	1.045	0.689	1.592	176	9.6%	1,653	90.4%	1,829
	複数回答	1.331	0.571	2.867	10	10.6%	84	89.4%	94
	新生児出血症	1.000			72	16.5%	364	83.5%	436
自他覚所見	あり	3.988*	3.210	4.933	158	25.5%	461	74.5%	619
	なし	1.000			589	7.5%	7,284	92.5%	7,873
HBV	感染あり	0.598	0.291	1.125	12	9.4%	116	90.6%	128
	既往あり	1.460*	1.210	1.757	226	12.8%	1,542	87.2%	1,768
	既往不明	1.796*	1.158	2.701	33	14.5%	194	85.5%	227
	既往なし	1.000			476	7.5%	5,895	92.5%	6,371

変数	推定 オッズ比	95%信頼区間		+ <sup>※2</sup>		-		計 8464	
		下限	上限	人数 425	比率	人数 8,039	比率		
投与歴	製剤投与確認	11.881*	8.487	16.629	97	30.8%	218	69.2%	315
	投与有無確認できず	1.000			328	4.0%	7,821	96.0%	8,149
性別	男性	1.984*	1.571	2.508	207	8.4%	2,248	91.6%	2,455
	女性	1.000			218	3.6%	5,791	96.4%	6,009
年齢	20~29歳	0.815	0.486	1.368	37	4.2%	849	95.8%	886
	30~39歳	1.152	0.634	2.112	32	3.6%	860	96.4%	892
	40~49歳	1.509	0.864	2.692	61	3.3%	1,807	96.7%	1,868
	50~59歳	1.805*	1.061	3.147	104	4.3%	2,318	95.7%	2,422
	60~69歳	2.389*	1.405	4.166	93	6.9%	1,249	93.1%	1,342
	70歳以上	3.217*	1.814	5.815	58	11.3%	454	88.7%	512
	19歳以下	1.000			40	7.4%	502	92.6%	542
原因疾患	肝硬変等	0.948	0.239	3.182	5	15.6%	27	84.4%	32
	その他消化器系	0.757	0.373	1.514	24	8.4%	263	91.6%	287
	出産時大量出血	0.720	0.392	1.325	60	2.7%	2,153	97.3%	2,213
	その他大量出血手術	0.756	0.443	1.297	181	5.0%	3,405	95.0%	3,586
	その他	0.992	0.591	1.673	107	5.9%	1,719	94.1%	1,826
	複数回答	1.565	0.562	3.896	7	7.5%	86	92.5%	93
	新生児出血症	1.000			41	9.6%	386	90.4%	427
自覚所見	あり	5.370*	4.169	6.882	117	19.0%	499	81.0%	616
	なし	1.000			308	3.9%	7,539	96.1%	7,847
HBV	感染あり	0.386*	0.126	0.933	5	3.9%	122	96.1%	127
	既往あり	1.415*	1.111	1.795	131	7.4%	1,634	92.6%	1,765
	既往不明	2.011*	1.150	3.332	20	9.0%	202	91.0%	222
	既往なし	1.000			269	4.2%	6,082	95.8%	6,351

HBs抗原 N=8,496

変数	推定 オッズ比	95%信頼区間		+ <sup>*3</sup>		-		計 8496	
		下限	上限	人数 128	比率	人数 8,369	比率		
投与歴	製剤投与確認	3.564*	1.860	6.506	17	5.2%	307	94.8%	324
	投与有無確認できず	1.000			110	1.3%	8,062	98.7%	8,172
性別	男性	1.463	0.946	2.253	44	1.8%	2,425	98.2%	2,469
	女性	1.000			83	1.4%	5,944	98.6%	6,027
年齢	20~29歳	1.836	0.692	5.188	11	1.2%	879	98.8%	890
	30~39歳	2.720	0.739	10.454	7	0.8%	887	99.2%	894
	40~49歳	5.699*	1.856	19.898	26	1.4%	1,848	98.6%	1,874
	50~59歳	8.496*	2.886	28.771	51	2.1%	2,375	97.9%	2,426
	60~69歳	4.604*	1.460	16.323	17	1.3%	1,329	98.7%	1,346
	70歳以上	4.775*	1.308	18.562	8	1.6%	507	98.4%	515
	19歳以下	1.000			7	1.3%	544	98.7%	551
原因疾患	肝硬変等	0.904	0.164	3.851	3	9.1%	30	90.9%	33
	その他消化器系	0.308*	0.090	0.988	8	2.8%	281	97.2%	289
	出産時大量出血	0.211*	0.075	0.594	33	1.5%	2,186	98.5%	2,219
	その他大量出血手術	0.164*	0.061	0.438	39	1.1%	3,555	98.9%	3,594
	その他	0.261*	0.098	0.677	28	1.5%	1,801	98.5%	1,829
	複数回答	0.335	0.046	1.514	2	2.1%	92	97.9%	94
	新生児出血症	1.000			14	3.2%	424	96.8%	438
自覚所見	あり	2.107*	1.258	3.372	21	3.4%	598	96.6%	619
	なし	1.000			106	1.3%	7,770	98.7%	7,876

## 製剤投与が確認された者 391 例

13-4

HCV抗体 N=218

変数		推定 オッズ比	95%信頼区間		+		-		計 218
			下限	上限	人数 118	比率	人数 100	比率	
性別	男性	2.616*	1.384	5.077	75	62.0%	46	38.0%	121
	女性	1.000			43	44.3%	54	55.7%	97
年齢	20~29歳	1.977	0.898	4.464	34	52.3%	31	47.7%	65
	30~39歳	0.965	0.101	10.786	4	66.7%	2	33.3%	6
	40~49歳	7.683	0.810	180.935	6	85.7%	1	14.3%	7
	50~59歳	1.805	0.382	9.023	10	66.7%	5	33.3%	15
	60~69歳	5.611	0.961	48.732	14	87.5%	2	12.5%	16
	70歳以上	3.283	0.432	32.328	8	80.0%	2	20.0%	10
	19歳以下	1.000			42	42.4%	57	57.6%	99
原因疾患	肝硬変等	1.638	0.127	48.527	5	83.3%	1	16.7%	6
	その他消化器系	3.150	0.371	68.831	8	88.9%	1	11.1%	9
	その他大量出血手術	1.212	0.358	4.167	24	70.6%	10	29.4%	34
	その他	0.868	0.395	1.885	31	51.7%	29	48.3%	60
	複数回答	-	0.815	-	2	100.0%	0	0.0%	2
	新生児出血症	1.000			48	44.9%	59	55.1%	107
自他覚所見	あり	5.405*	1.608	22.271	20	83.3%	4	16.7%	24
	なし	1.000			98	50.5%	96	49.5%	194
HBV	感染あり	0.431	0.107	1.553	5	38.5%	8	61.5%	13
	既往あり	1.184	0.481	2.932	33	68.8%	15	31.3%	48
	既往不明	0.964	0.255	3.571	8	53.3%	7	46.7%	15
	既往なし	1.000			72	50.7%	70	49.3%	142
投与製剤	外国由来	2.383	0.666	8.877	14	66.7%	7	33.3%	21
	由来不明	2.959*	1.413	6.406	69	62.7%	41	37.3%	110
	国内由来	1.000			35	40.2%	52	59.8%	87
投与量	100~199単位	0.841	0.316	2.219	15	51.7%	14	48.3%	29
	200~299単位	0.502	0.204	1.207	17	37.0%	29	63.0%	46
	300単位以上	0.723	0.280	1.829	56	67.5%	27	32.5%	83
	99単位以下	1.000			30	50.0%	30	50.0%	60

変数		推定 オッズ比	95%信頼区間		+		-		計 211
			下限	上限	人数 75	比率	人数 136	比率	
性別	男性	4.115*	2.042	8.807	54	45.8%	64	54.2%	118
	女性	1.000			21	22.6%	72	77.4%	93
年齢	20~29歳	1.005	0.420	2.394	19	30.2%	44	69.8%	63
	30~39歳	0.821	0.071	8.043	3	50.0%	3	50.0%	6
	40~49歳	7.921	0.951	88.271	5	71.4%	2	28.6%	7
	50~59歳	2.099	0.422	10.640	7	46.7%	8	53.3%	15
	60~69歳	1.401	0.283	6.708	8	50.0%	8	50.0%	16
	70歳以上	2.353	0.272	18.655	4	44.4%	5	55.6%	9
	19歳以下	1.000			29	30.5%	66	69.5%	95
原因疾患	肝硬変等	2.919	0.289	37.185	4	66.7%	2	33.3%	6
	その他消化器系	0.245	0.017	2.244	2	28.6%	5	71.4%	7
	その他大量出血手術	0.962	0.256	3.414	14	41.2%	20	58.8%	34
	その他	1.248	0.538	2.875	23	38.3%	37	61.7%	60
	複数回答	-	1.058	-	2	100.0%	0	0.0%	2
	新生児出血症	1.000			30	29.4%	72	70.6%	102
自覚所見	あり	5.839*	1.899	19.580	15	65.2%	8	34.8%	23
	なし	1.000			60	31.9%	128	68.1%	188
HBV	感染あり	0.328	0.045	1.495	2	16.7%	10	83.3%	12
	既往あり	1.293	0.517	3.212	19	40.4%	28	59.6%	47
	既往不明	2.179	0.423	10.342	5	45.5%	6	54.5%	11
	既往なし	1.000			49	34.8%	92	65.2%	141
投与製剤	外国由来	1.364	0.354	5.034	9	42.9%	12	57.1%	21
	由来不明	1.311	0.592	2.936	40	38.8%	63	61.2%	103
	国内由来	1.000			26	29.9%	61	70.1%	87
投与量	100~199単位	1.497	0.529	4.216	11	40.7%	16	59.3%	27
	200~299単位	0.681	0.251	1.797	12	26.7%	33	73.3%	45
	300単位以上	0.750	0.269	2.034	34	42.5%	46	57.5%	80
	99単位以下	1.000			18	30.5%	41	69.5%	59

変数		推定 オッズ比	95%信頼区間		+		-		計 218
			下限	上限	人数 13	比率	人数 205	比率	
性別	男性	0.917	0.262	3.242	6	5.0%	115	95.0%	121
	女性	1.000			7	7.2%	90	92.8%	97
年齢	20~29歳	1.436	0.243	8.731	4	6.2%	61	93.8%	65
	30~39歳	1.358	-	-	0	0.0%	6	100.0%	6
	40~49歳	-	0.431	-	1	14.3%	6	85.7%	7
	50~59歳	-	0.431	-	1	6.7%	14	93.3%	15
	60~69歳	0.000	-	45.754	0	0.0%	16	100.0%	16
	70歳以上	0.392	0.000	0.000	0	0.0%	10	100.0%	10
	19歳以下	1.000			7	7.1%	92	92.9%	99
原因疾患	肝硬変等	2.077	0.024	187.420	1	16.7%	5	83.3%	6
	その他消化器系	0.000	-	6.700	0	0.0%	9	100.0%	9
	その他大量出血手術	0.000	-	1.677	0	0.0%	34	100.0%	34
	その他	0.254	0.013	1.574	2	3.3%	58	96.7%	60
	複数回答	0.000	-	70.899	0	0.0%	2	100.0%	2
	新生児出血症	1.000			10	9.3%	97	90.7%	107
自他覚所見	あり	1.964	0.254	10.802	2	8.3%	22	91.7%	24
	なし	1.000			11	5.7%	183	94.3%	194
投与製剤	外国由来	0.000	-	10.941	0	0.0%	21	100.0%	21
	由来不明	2.167	0.433	13.045	8	7.3%	102	92.7%	110
	国内由来	1.000			5	5.7%	82	94.3%	87
投与量	100~199単位	0.197	0.010	1.253	1	3.4%	28	96.6%	29
	200~299単位	0.389	0.055	1.739	2	4.3%	44	95.7%	46
	300単位以上	0.000	0.000	0.607	2	2.4%	81	97.6%	83
	99単位以下	1.000			8	13.3%	52	86.7%	60

製剤投与の有無が確認できない者 8,811例

13-7

HCV抗体 N=8,169

変数		推定 オッズ比	95%信頼区間		+		-		計 8,169
			下限	上限	人数 592	比率	人数 7,577	比率	
性別	男性	1.370*	1.117	1.678	208	9.1%	2,083	90.9%	2,291
	女性	1.000			384	6.5%	5,494	93.5%	5,878
年齢	20~29歳	1.112	0.601	2.149	34	4.2%	774	95.8%	808
	30~39歳	1.225	0.666	2.377	44	5.0%	834	95.0%	878
	40~49歳	1.740	0.983	3.287	111	6.0%	1,747	94.0%	1,858
	50~59歳	1.978*	1.131	3.705	172	7.2%	2,219	92.8%	2,391
	60~69歳	2.560*	1.459	4.804	134	10.2%	1,179	89.8%	1,313
	70歳以上	3.908*	2.167	7.493	82	16.6%	412	83.4%	494
	19歳以下	1.000			15	3.5%	412	96.5%	427
原因疾患	肝硬変等	1.635	0.323	6.463	3	11.5%	23	88.5%	26
	その他消化器系	1.286	0.565	3.151	26	9.5%	248	90.5%	274
	出産時大量出血	1.333	0.645	3.050	124	5.6%	2,085	94.4%	2,209
	その他大量出血手術	1.476	0.736	3.300	283	8.0%	3,236	92.0%	3,519
	その他	1.728	0.862	3.862	139	7.9%	1,612	92.1%	1,751
	複数回答	2.047	0.704	5.842	8	8.8%	83	91.2%	91
	新生児出血症	1.000			9	3.0%	290	97.0%	299
自他覚所見	あり	3.991*	3.187	4.972	131	22.4%	454	77.6%	585
	なし	1.000			461	6.1%	7,122	93.9%	7,583
HBV	感染あり	0.387*	0.116	0.951	4	3.6%	107	96.4%	111
	既往あり	1.428*	1.172	1.735	184	10.8%	1,512	89.2%	1,696
	既往不明	1.924*	1.199	2.958	24	11.4%	186	88.6%	210
	既往なし	1.000			380	6.2%	5,773	93.8%	6,153

変数		推定 オッズ比	95%信頼区間		+		-		計 8,149
			下限	上限	人数 328	比率	人数 7,821	比率	
性別	男性	1.847*	1.421	2.401	139	6.1%	2,143	93.9%	2,282
	女性	1.000			189	3.2%	5,678	96.8%	5,867
年齢	20~29歳	1.084	0.424	3.121	14	1.7%	793	98.3%	807
	30~39歳	1.863	0.789	5.183	29	3.3%	847	96.7%	876
	40~49歳	2.233	0.975	6.108	56	3.0%	1,796	97.0%	1,852
	50~59歳	2.691*	1.196	7.281	93	3.9%	2,295	96.1%	2,388
	60~69歳	3.704*	1.647	10.017	82	6.3%	1,227	93.7%	1,309
	70歳以上	4.779*	2.054	13.204	48	9.8%	444	90.2%	492
	19歳以下	1.000			6	1.4%	419	98.6%	425
原因疾患	肝硬変等	1.432	0.066	12.685	1	4.0%	24	96.0%	25
	その他消化器系	2.128	0.642	9.719	20	7.3%	254	92.7%	274
	出産時大量出血	1.790	0.581	7.867	59	2.7%	2,145	97.3%	2,204
	その他大量出血手術	1.979	0.668	8.500	160	4.6%	3,351	95.4%	3,511
	その他	2.433	0.821	10.446	80	4.6%	1,668	95.4%	1,748
	複数回答	3.285	0.724	17.399	5	5.6%	85	94.4%	90
	新生児出血症	1.000			3	1.0%	294	99.0%	297
自他覚所見	あり	5.426*	4.158	7.037	96	16.5%	487	83.5%	583
	なし	1.000			232	3.1%	7,333	96.9%	7,565
HBV	感染あり	0.156*	0.009	0.726	1	0.9%	110	99.1%	111
	既往あり	1.430*	1.104	1.842	107	6.3%	1,587	93.7%	1,694
	既往不明	2.097*	1.127	3.613	14	6.7%	195	93.3%	209
	既往なし	1.000			206	3.4%	5,930	96.6%	6,136

変数		推定 オッズ比	95%信頼区間		+		-		計 8,172
			下限	上限	人数 110	比率	人数 8,062	比率	
性別	男性	1.612	0.997	2.589	35	1.5%	2,256	98.5%	2,291
	女性	1.000			75	1.3%	5,806	98.7%	5,881
年齢	19歳以下	-	-	0.542	0	0.0%	429	100.0%	429
	30~39歳	1.401	0.432	4.849	7	0.8%	871	99.2%	878
	40~49歳	2.761*	1.054	8.628	25	1.3%	1,833	98.7%	1,858
	50~59歳	4.147*	1.665	12.560	48	2.0%	2,344	98.0%	2,392
	60~69歳	2.448	0.911	7.750	17	1.3%	1,296	98.7%	1,313
	70歳以上	2.440	0.738	8.651	7	1.4%	487	98.6%	494
	20~29歳 <sup>※4</sup>	1.000			6	0.7%	802	99.3%	808
原因疾患	肝硬変等	1.859	0.212	13.336	2	7.7%	24	92.3%	26
	その他消化器系	0.470	0.105	2.543	7	2.6%	267	97.4%	274
	出産時大量出血	0.348	0.094	1.697	33	1.5%	2,177	98.5%	2,210
	その他大量出血手術	0.262	0.074	1.240	38	1.1%	3,481	98.9%	3,519
	その他	0.403	0.113	1.913	25	1.4%	1,726	98.6%	1,751
	複数回答	0.558	0.066	3.841	2	2.2%	89	97.8%	91
	新生児出血症	1.000			3	1.0%	298	99.0%	301
自他覚所見	あり	2.213*	1.273	3.642	18	3.1%	567	96.9%	585
	なし	1.000			92	1.2%	7,494	98.8%	7,586

※1 HCVに感染しているか、過去に感染したこと（治療を含む）があることを意味する。

※2 HCVに感染していることを意味する。

※3 HBVに感染していることを意味する。

※4 年齢19歳以下のHBs抗原陽性者が0人のため、ここでは、20~29歳の年齢層を1.000とした。

#### イ HCV抗体陽性者について

非加熱血液凝固因子製剤投与が確認された者の推定オッズ比は13.913であり、非加熱血液凝固因子製剤投与の有無が確認できない者に比べて高い値を示した（表13-1）。

さらに、非加熱血液凝固因子製剤投与が確認された者については、男性（2.616）の方が女性に比べて高かった（表13-4）。

自他覚所見の有無については、何らかの自他覚所見のある者（5.405）が、自他覚所

見の無い者に比べて高かった。

投与製剤の別については、国外血由来の者（2.383）が、国内血由来の者に比べて高かったものの有意差はみられなかった。

また、非加熱血液凝固因子製剤の投与量についても、量の多寡による推定オッズ比の変動は有意差をもって見られなかった。

一方、非加熱血液凝固因子製剤投与の有無が確認できない者については、男性（1.370）の方が女性に比べて高値であった（表13-7）。

さらに、高齢になるほど推定オッズ比が上昇する傾向がみられた。

自他覚所見の有無については、何らかの自他覚所見のある者 (3.991) が、自他覚所見の無い者に比べて高かった。

HBV感染との関連については、HBV感染の既往のある者 (1.428) が、感染既往の無い者に比べて高かった。ただし、HBV感染がある者 (0.387) は、感染既往の無い者と比べて低かった。

#### ロ HCV RNA陽性者について

推定オッズ比は、HCV抗体とほぼ同様の傾向を示した (表13-2, 5, 8)。

#### ハ HBs抗原陽性者について

非加熱血液凝固因子製剤投与が確認された者の推定オッズ比は3.564であり、投与の有無が確認できない者に比べて高い値を示した (表13-3)。

さらに、非加熱血液凝固因子製剤投与が確認された者については、特段の傾向は認められなかった (表13-6)。

一方、非加熱血液凝固因子製剤投与の有無が確認できない者については、年齢階層別では、40~59歳の階層の者で有意に高い値を示した。自他覚所見については、何らかの自他覚所見のある者 (2.213) が、自他覚所見の無い者に比べて高かった。

#### (2) 各種投与製剤別分析

さらに追加調査を実施し、非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認された者について、これまでの輸血歴及びフィブリノゲン製剤の投与歴を調査した。

当該者の分析結果から、非加熱血液凝固因子製剤のHCV感染に対する寄与度はどの程度であったか、また逆に、輸血やフィブリノゲン製剤による寄与度はどの程度であったか分析を試みた。

#### イ 各種投与製剤別感染リスク分析

非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認された者について、他の製剤をも含めた血液製剤の投与状況別に4群に分け、HCV検査の陽性者数・率を集計し、群間に差が生じるか分析した (表14)。

分析は、1群とその他の群それぞれとの相対的なリスク比 (オッズ比) 並びに1群と2~4群をまとめたものとの相対的なリスク比 (オッズ比) により行った。

表14 製剤投与の状況と検査陽性者数(率)

	非加熱血液 凝固因子製剤	輸血	フィブリゲン 製剤	対象 者数	HCV RNA		HCV 抗体		
					n	陽性者数(率)	n	陽性者数(率)	
1群	○	—	—	51	50	17 (34.0%)	51	29 (56.9%)	
2群	○	○	—	105	101	32 (31.7%)	105	56 (53.3%)	
3群	○	—	○	19	19	5 (26.3%)	19	7 (36.8%)	
4群	○	○	○	11	11	6 (54.5%)	11	9 (81.8%)	
2~4群計	○	いずれか投与		135	131	43 (32.8%)	135	72 (53.3%)	

※参考

輸血・フィブリ ノゲン投与不明	○	不明		75	74	17 (23.0%)	75	35 (46.7%)
--------------------	---	----	--	----	----	------------	----	------------

(○; 投与あり)

表15 各群間におけるオッズ比

15-1

1群と2群の比較(1群に対する2群のオッズ比)

	HCV RNA				HCV 抗体				
	n	陽性		陰性		n	陽性		陰性
1群	50	17 (34.0%)		33 (66.0%)	51	29 (56.9%)		22 (43.1%)	
2群	101	32 (31.7%)		69 (68.3%)	105	56 (53.3%)		49 (46.7%)	

オッズ比		0.9003	オッズ比		0.8670
95%信頼区間	下限	0.4129	95%信頼区間	下限	0.4180
	上限	1.9695		上限	1.7948

15-2

1群と3群の比較(1群に対する3群のオッズ比)

	HCV RNA				HCV 抗体				
	n	陽性		陰性		n	陽性		陰性
1群	50	17 (34.0%)		33 (66.0%)	51	29 (56.9%)		22 (43.1%)	
3群	19	5 (26.3%)		14 (73.7%)	19	7 (36.8%)		12 (63.2%)	

オッズ比		0.6933	オッズ比		0.4425
95%信頼区間	下限	0.1807	95%信頼区間	下限	0.1298
	上限	2.5550		上限	1.4760

15-3

1群と4群の比較（1群に対する4群のオッズ比）

	HCVRNA				HCV抗体						
	n	陽性		陰性		n	陽性		陰性		
1群	50	17	(34.0%)	33	(66.0%)	51	29	(56.9%)	22	(43.1%)	
4群	11	6	(54.5%)	5	(45.5%)	11	9	(81.8%)	2	(18.2%)	
オッズ比				2.3294		オッズ比				3.4138	
95%信頼区間				下限 0.5234		95%信頼区間				下限 0.5882	
				上限 10.5992						上限 25.5678	

15-4

1群と2~4群の比較（1群に対する2~4群のオッズ比）

	HCVRNA				HCV抗体						
	n	陽性		陰性		n	陽性		陰性		
1群	50	17	(34.0%)	33	(66.0%)	51	29	(56.9%)	22	(43.1%)	
2~4群	131	43	(32.8%)	88	(67.2%)	135	72	(53.3%)	63	(46.7%)	
オッズ比				0.9485		オッズ比				0.8670	
95%信頼区間				下限 0.4512		95%信頼区間				下限 0.4304	
				上限 2.0032						上限 1.7430	

・1群と比べて2群ではHCVRNA、HCV抗体ともに、陽性者率は同程度であり、また、3群では陽性者率が低く、4群は陽性者率が高かったが（表13）、いずれの群間についても、オッズ比に有意差は見られなかった（表14）。

ロ HCV遺伝子型分析

非加熱血液凝固因子製剤使用が確認された者でHCV検査が陽性の者について、肝炎ウイルスの遺伝子型の分布状況を調べ、当該分布状況から、感染が国内血由来によるのか国外血由来によるのか、感染原因の推定を試みた。

なお、非加熱血液凝固因子製剤の各銘柄の由来する血液は、表15のとおりであり、輸入非加熱血液凝固因子製剤は、国外血由来と推定される。

表16 由来別製剤分類

① 国外	コーナイン、ベノピール、コンファクト8、コーエイト、クリオブリン、プロフィレート、ヘモフィルS、ヘモフィルH、ファイバ「イムノ」、プロプレックス、オートプレックス
② 国内	PPSB-ニチャク、ハイクリオ
③ 由来不明	クリスマシン、コンコエイト

\*「c由来不明」は、国外血由来か国内血由来か不明のもの。

また、輸血は国内血由来である。フィブリノゲン製剤は、昭和47~63年においては、国外血由来のロット及び国外血、国内血を混合したロットが流通していた。

表17 投与状況別遺伝子型分布

		非加熱血液凝固 因子製剤	輸血	フィブリゲン	対象者 数	HCVRNA 陽性	遺伝子型					
		国外・国内	国内	国外・国内			1a	1b	2a	2b	3a	3b
1群	①	国外	—	—	2	1	1					
	②	国内	—	—	9	2				1		
	③	由来不明	—	—	39	14	6	8		1		
	④	記載なし	—	—	1							
2群	①	国外	○	—	5							
	②	国内	○	—	40	14		5	1	8		
	③	由来不明	○	—	52	17	7	9		1		
	④	記載なし	○	—	9	1						
3群	①	国外	—	○	2	2	2					
	②	国内	—	○	7	1				1		
	③	由来不明	—	○	9	2	1	1				
	④	記載なし	—	○	1							
4群	①	国外	○	○	3	1		1				
	②	国内	○	○	1	1				1		
	③	由来不明	○	○	6	4	1	1		1		
	④	記載なし	○	○	1							

注；2群には、①と③に重複するもの1名あり。ただし、HCVRNA 検査は陰性。

※参考

輸血・フ ィブリノ ゲン投与 歴不明	①	②	③	④	いずれか不明							
	国外	国内	その他	不明	5							
					7	2		1		1		
					41	14	7	6		1		
					22	1		1				

計					262	77	25	33	1	16		
---	--	--	--	--	-----	----	----	----	---	----	--	--

(参考) 日本人のHCV遺伝子型分布状況  
1bが約70%、2aが約20%、2bが約10%

本分析については、国内由来製剤投与例に1aがなく、国外由来及び由来不明製剤投与例に1aの遺伝子型が認められた。なお、2群②は、国内血由来の非加熱血液凝固因子製剤を投与され、かつ、過去に輸血を受けている者であることから、参考を示した日本人のH

CV遺伝子型分布パターンをとると推測されたが、2bの遺伝子型が多い分布を示した。なぜ、このような分布を示したかは不明である。

#### 4 診療状況について

本調査研究では、追加調査により、非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認された者で肝炎ウイルス検査結果が陽性となった者について、平成14年3～10月現在の診

療状況を調査した。

表18 診療状況

18-1

・HCVRNA陽性者 77人

	計	診療中			治療	診療され ていない	診療 状況 不明
		入院	通院				
			治療中	経過観察			
調査開始時に治療中であった者	9	1	4	4			
本調査により新規に治療対象となった者	53	1	2	33	7	4	6
調査開始以前に治療を行っていた者	8			4	1	1	2
調査開始時の状況について記載なし	7			3			4

18-2

・HBs抗原陽性者 12人

	計	診療中			治療	診療され ていない	診療 状況 不明
		入院	通院				
			治療中	経過観察			
調査開始時に治療中であった者	1			1			
本調査により新規に治療対象となった者	10			4	2		4
調査開始以前に治療を行っていた者							
調査開始時の状況について記載なし	1						1

18-3

・両検査陽性者 2人

	計	診療中			治療	診療され ていない	診療 状況 不明
		入院	通院				
			治療中	経過観察			
調査開始時に治療中であった者							
本調査により新規に治療対象となった者	1			1			
調査開始以前に治療を行っていた者							
調査開始時の状況について記載なし	1						1

・診療状況からは、現在では、HCVRN A陽性者もHBs抗原陽性者も、経過観察となっている者が多かった(表18)。なお、HCVRNA陽性者について、どの医療機関においても診療されていない者が5人存在しているが、これらの者について別途確認したところ、感染している事実は承知の上、患者自身の意志により診療を受けていないケース、臨床検査を追加して実施した結果、医療機関の方で、特段診療の必要がないと判断したケースであることが分かった。

## D. 考察

### 1 肝炎ウイルス感染状況について

#### (1) 分析結果に係る留意事項

今回のデータ入手方法は、診療録等の記録以外は対象者の記憶に頼っており、情報が不確実な部分が存在する。

また、自発的検診の段階で感染可能性が高いと自ら考える人が受診に応じ、結果として感染率が高めに突出するというバイアスがかかっているおそれがある。

このため、データの信頼性及び集計結果の妥当性については問題が内含されており、このことを意識しつつ評価を行う必要がある。

したがって、本調査の結論は、以下の条件付きの推論であることに留意すべきである。

- ・収集できたデータの範囲内で出した結論であること。
- ・当該結論を一般化することは困難であること。

#### (2) 感染状況の分析について

##### イ HCV感染について

非加熱血液凝固因子製剤の投与が確認された者の推定オッズ比(13.913)は、投与

の有無が確認できない者に比べて明らかに高値であったことから、非加熱血液凝固因子製剤による感染の可能性が推定できる。

また、男性が女性に比べて推定オッズ比が高値であったが、なぜ男性の方が高値であったのかは不明である。

また、HBV感染との関連については、感染既往のある者は推定オッズ比が高値であったものの、感染している者は逆に低値であったことから、これだけの分析ではHBV感染とHCV感染の関連について明らかなことは何も言えない。

##### ロ HBV感染について

非加熱血液凝固因子製剤投与が確認された者の推定オッズ比(3.564)は投与の有無が確認できない者に比べて高値であったことから、非加熱血液凝固因子製剤による感染の可能性が推定できる。

(3) 非加熱血液凝固因子製剤を投与された者における輸血及びフィブリノゲン製剤のHCV感染への寄与について

1群(非加熱血液凝固因子製剤のみ投与)のリスクを1とした時、対象群(輸血・フィブリノゲン製剤を投与した群)のリスク(オッズ比)が大きいほど、C型肝炎ウイルス感染に対する非加熱血液凝固因子製剤の寄与度は小さく、他の製剤の寄与度が大きいことを意味するが、本調査結果においては、このような傾向は認められず、有意差はみられなかった。

通常、当時の輸血後肝炎の発生率は15%程度と考えられている<sup>1)</sup>ところであるが、本調査結果では、輸血による影響は明確にはみられなかった。

この結果、非加熱血液凝固因子製剤投与の事実が確認された者については、輸血等の感染への寄与度は小さいと推定される。

#### (4) HCV遺伝子型分析について

2群bは、国内血由来の非加熱血液凝固因子製剤を投与され、かつ、過去に輸血を行っている者であることから、参考に示した日本人のHCV遺伝子型分布パターンをとるものと推測されたが、2bの遺伝子型が多いという分布を示した。なぜ、このような分布を示したのかは不明である。

#### 2 診療状況について

本調査研究による検査結果が陽性であった新規に治療対象となった者が多く認められた。本調査研究に意義があったと言える。

なお、HCV RNA陽性者、HBs抗原陽性者両者とも、経過観察の者が多かった。

#### E. 結論

本調査研究により、非加熱血液凝固因子製剤を投与された者で肝炎ウイルスに感染している者を把握することができた。

肝炎ウイルスの感染状況の実相については、データ自体の不十分さもあることから、本調査研究の結果をもって一般化して議論することはできないものの、非加熱血液凝固因子製剤を投与された者における輸血及びフィブリノゲン製剤のHCV感染への寄与にかかる分析から、非加熱血液凝固因子製剤の投与を原因として肝炎ウイルスに感染した可能性について推定することができるであろう。

一方、遺伝子型分析の結果等本調査研究においてその理由が不明であった点もあり、これらについては今後の研究の蓄積が待たれるところである。

なお、診療状況をみると、検査結果陽性者においては経過観察となっている者が多く、現在のところ肝炎による重症化例は少ない。今後とも、医療機関における継続的かつ適切な診療が行われることが望まれる。

#### 参考文献

1) 日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究報告書(1993.4-1996.3)

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

# 資料 1

調査結果の研究利用同意書

資料1

調査結果の研究利用同意書

非加熱血液凝固因子製剤による非血友病  
肝炎ウイルス感染に関する調査研究班長 殿

私は非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス感染に関する調査について、説明文書を用いて説明を受け、肝炎ウイルス感染の検査結果、生年月日、性別、血液凝固因子製剤投与時の原疾患、投与歴、現在の健康状態に関する調査票を非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス感染に関する調査研究班に送付され、非血友病患者への非加熱血液凝固因子製剤投与による肝炎ウイルス感染実態把握のための資料として使用されることに同意します。

平成 年 月 日

氏名（本人又は代諾者） \_\_\_\_\_

（代諾者の場合本人との関係） \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

電話 \_\_\_\_\_

署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_

説明者の氏名および職名 \_\_\_\_\_

説明者の署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_

（注）協力医療機関の方へ：本同意書は、診療録に貼付して貴院において保存してください。

## 資 料 2

非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス  
感染に関する調査同意のための説明書

## 資料 2

### 非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス感染に関する調査同意のための説明書

肝炎ウイルスの持続感染については、その感染者がB型肝炎で120万人から140万人、C型肝炎で100万人から200万人といわれており、特に、C型肝炎は、感染後数十年を経て肝硬変や肝がんを発症することもあることから、一層の取り組みの強化が求められています。このような認識の下、厚生労働省では、昨年11月に「肝炎対策プロジェクトチーム」を設置するとともに、外部の有識者より構成される「肝炎対策に関する有識者会議」を開催し、今後の総合的な肝炎対策の在り方について検討を行っております。

去る1月29日に開催された第3回の有識者会議において、特に非加熱血液凝固因子製剤を投与された方々に対して、C型肝炎ウイルス感染検査を呼びかけ、感染実態を把握すべき、との意見が出されました。これを受けて、厚生労働省においては、

- ① 非加熱血液凝固因子製剤を非血友病患者に対し投与した、又は、投与した可能性のある医療機関名を公表して検査受診の呼びかけ
- ② 医療機関において、可能な限り、対象者に個別に検査受診の勧奨

を行い、非血友病患者への非加熱血液凝固因子製剤投与による肝炎ウイルス感染実態を把握するための調査を実施することと致しました。

本調査は、このような趣旨のもと、非加熱血液凝固因子製剤を投与された非血友病患者にB型肝炎、C型肝炎のウイルス感染検査を受診していただき(通常の医療における検査と同様の形で行われます。)、肝炎ウイルス感染(B型肝炎、C型肝炎)の有無、生年月日、性別、製剤投与時の原疾患、投与歴、現在の健康状態等の調査を行い、肝炎ウイルス感染率、肝炎ウイルスの感染実態を明らかにするものです。検査は、B型肝炎についてHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体検査を、C型肝炎についてはHCV抗体検査、HCV核酸増幅検査を行います。なお、検査の結果、C型肝炎ウイルス感染が明らかになった場合は、感染したウイルスの遺伝子タイプを調べる検査も行います。

なお、本調査は、非血友病患者への非加熱血液凝固因子製剤の投与による肝炎感染実態を明らかにすることを目的に、厚生科学研究費を活用して実施しますので、肝炎ウイルス感染検査にかかる費用は研究費から支給されます。

#### (1) 研究参加の任意性と撤回の自由

この研究への参加の同意は自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は、調査された結果などはすべて廃棄され、それ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査した結果などを廃棄することができない場合があります。

#### (2) 研究計画

別紙(調査研究概要、調査票)を参照してください。

#### (3) 個人情報の保護

本調査においては、患者の氏名等の個人が識別できるような情報は求めておりません。別紙の医療機関からいただく調査票に書かれている内容だけをもとに解析を行います。従いまして、個人の

プライバシーに関わる取扱いは致しません。また、いただいた調査票はすべてまとめて解析した結果のみ公表することとし、個別の調査票を公表することはありません。

(4) 肝炎ウイルス感染検査の結果

医療機関から検査結果について説明を受けて下さい。

(5) 研究成果の公表

本調査の解析結果については、後日、公表いたしますが、必要でしたら、厚生労働省医薬局血液対策課(下記お問い合わせ先参照)まで、郵便番号、住所、氏名、電話番号を明記のうえ、FAXにてご連絡いただければお渡しいたします。

(6) 研究から生じる知的財産権の帰属

本調査研究で、知的財産権等が生じることはありません。

(お問い合わせ先)

厚生労働省医薬局血液対策課

tel:03(5253)1111

(内線 2730~2732)

fax:03(3507)9064

## 資 料 3

非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス  
感染に関する調査研究概要

## 非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス感染に関する調査研究概要

1. 目的

非加熱血液凝固因子製剤を投与された者に係る肝炎ウイルスの感染の実態が不明であることから、これらの者に対して肝炎ウイルス検査を受けるよう呼びかけ、感染実態を把握する。

2. 研究班

島田 馨 東京専売病院長 を班長とする研究班を設置して、調査研究に当たる。

3. 調査研究内容

## (1) 対象製剤を投与された非血友病患者の肝炎ウイルス感染率

- ・ C型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルスを調査対象とする。

## (2) 調査対象者の実態調査

調査対象者について、本人の同意に基づき、生年月日、性別、製剤投与時の原疾患、投与歴等の調査を行い、肝炎ウイルスの感染実態を明らかにする。

4. 調査対象者

(1) 平成8年に行った「非加熱血液凝固因子製剤による非血友病HIV感染に関する調査」において、当時の対象製剤の投与を受けた者として医療機関が特定した者

(2) 平成8年の調査においてHIV感染の危険性がないものとして調査の対象とならなかった非加熱血液凝固因子製剤の投与を受けた者として医療機関が特定した者

(3) (1) 及び (2) の該当者以外で、非血友病疾患により対象製剤の投与を受けた可能性がある者

- 昭和47年～昭和63年の間に公表医療機関に入院し、以下に該当する者。

- ・ 新生児出血症（新生児メレナ、ビタミンK欠乏症等）等の病気で「血が止まりにくい」との指摘を受けた人
- ・ 肝硬変、劇症肝炎で入院し出血の著しかった人
- ・ 食道静脈瘤の破裂、消化器系疾患により大量の吐下血のあった人
- ・ 大量に出血するような手術を受けた人（出産時の大量出血も含む）

（平成8年の公衆衛生審議会予防部会非血友病HIV感染調査小委員会の意見を踏まえて、非加熱血液凝固因子製剤を投与された可能性がある疾病とされたものに準じる。）

5. 対象製剤

- 国内血由来、外国血由来かを問わず、多数の供血者からの血漿をプールして、濃縮し製造した血液凝固因子製剤のうち、肝炎ウイルスに対して有効な加熱などの不活化処理のなされていない製剤であって、平成8年当時に納入先医療機関が把握されている製剤を対象とする。

- ・ 平成8年の「非加熱血液凝固因子製剤による非血友病HIV感染に関する調査」の対象となった輸入非加熱血液凝固因子製剤（クリスマシン、コーナイン、ベノビール、コンファクト8、コンコエイト、コーエイト、クリオプリン、プロフィレート、ヘモフィルS、ヘモフィルH、ファイバ「イムノ」）
- ・ 国内血由来の非加熱血液凝固因子製剤（PPSB-ニチャク、ハイクリオ）
- ・ エタノール処理されていた輸入非加熱血液凝固因子製剤（プロプレックス、オートプレックス）

6. 調査研究の実施方法

## (1) 受診勧奨

- 医療機関名を公表し、当該医療機関に前述の症状で入院した対象者に対して検査受診を呼びかける。
- 医療機関において、可能な限り、対象者に個別に検査受診を勧奨する。

(2) 検査の実施

- 対象者に対し、医療機関においてC型肝炎ウイルス及びB型肝炎ウイルス検査を実施する。
- 医療機関は、検査結果とあわせて、調査票の設問に回答する。

(3) 解析・評価

- 調査票から得られたデータをもとに、研究班において解析・評価を行い、非加熱血液凝固因子製剤による非血友病患者の肝炎ウイルスの感染実態を明らかにする。

## 資料 4

「非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス  
感染に関する調査研究」調査票

資料4

(別紙)

「非加熱血液凝固因子製剤による非血友病肝炎ウイルス感染に関する調査研究」調査票

医療機関名： (都道府県名 )

記入者御氏名： \_\_\_\_\_

記入年月日： 平成13年 月 日

<検査受診勧奨の状況>

以下の設問に従って、調査票に記載してください。

問A-1 貴医療機関において、平成8年に行った「非加熱血液凝固因子製剤による非血友病HIV感染に関する調査」の際、当該製剤を投与した者として特定された対象者（死亡が確認された者を除く）は何人でしたか。そのうち、今回受診勧奨していただいた対象者は何人ですか。

平成8年（死亡者除く）特定 \_\_\_\_\_人 うち 今回勧奨した対象者 \_\_\_\_\_人  
(勧奨した対象者が→0の場合問B-1へ、1以上の場合問A-2へ)

問A-2 特定できた対象者に受診勧奨していただいた結果はどうでしたか。(記載後、問B-1へ)

- ・ 受診勧奨に応じて検査受診した。 \_\_\_\_\_人
- ・ 家族等に連絡がついたが、死亡していた。 \_\_\_\_\_人
- ・ 本人又は家族等に連絡がつき、本人の生存が確認されたが、受診しなかった。 \_\_\_\_\_人
- ・ 本人、家族等に連絡がつかなかった。(転居等) \_\_\_\_\_人
- ・ その他 ( ) \_\_\_\_\_人

問B-1 貴医療機関において、今回新たに対象となった製剤(PPSB-2チカ、Mクリオ、カルクス、オートラック)の投与を受けた者として特定された対象者は何人でしたか。

新規製剤対象者特定 \_\_\_\_\_人 うち 今回勧奨した対象者 \_\_\_\_\_人  
(勧奨した対象者が→0の場合問Cへ、1以上の場合問B-2へ)

問B-2 特定できた対象者に受診勧奨していただいた結果はどうでしたか。(記載後、問Cへ)

- ・ 受診勧奨に応じて検査受診した。 \_\_\_\_\_人
- ・ 家族等に連絡がついたが、死亡していた。 \_\_\_\_\_人
- ・ 本人又は家族等に連絡がつき、本人の生存が確認されたが、受診しなかった。 \_\_\_\_\_人
- ・ 本人、家族等に連絡がつかなかった。(転居等) \_\_\_\_\_人
- ・ その他 ( ) \_\_\_\_\_人

問C 貴医療機関において、受診勧奨した患者以外から、本研究調査の対象者として、検査受診のあった患者は何人でしたか。検査受診のあった患者は \_\_\_\_\_人

<貴医療機関において検査受診に至った調査対象者がいない場合は、これで終わりです。>

- ・ 調査対象者がある場合は、調査票（個人票）に1名1組（3枚綴）記載して下さい。

調査票（個人票）

調査した診療科 \_\_\_\_\_科

患者識別コード（仁丸等、問い合わせがあったときに確認できるものとしてください。） \_\_\_\_\_

性別 男 女 生年月日（西暦）19\_\_年\_\_月\_\_日

問1 対象者の分類

- a 平成8年に行った「非加熱血液凝固因子製剤による非血友病HIV感染に関する調査」の際、当該製剤を投与した者として特定された者
- b 今回新たに対象とした製剤(PPSB-2チカ、Mクリオ、カルクス、オートラック)を投与された者
- c 本人の申し出（一般への呼びかけにより）により検査を受診した者

問2 対象製剤の投与歴

- a 貴医療機関において受診勧奨した対象者であり、貴医療機関において投与した事実が診療録等によって明らかである。(問3以降の設問にお答えください。)
- b 貴医療機関において受診勧奨した対象者ではないが、貴医療機関において投与した事実が診療録等によって明らかになった。(問3以降の設問にお答えください。)
- c 本人の申し出により、他医療機関において投与された可能性があり、当該医療機関に照会したところ、投与した事実が診療録等によって明らかになった。(問3以降の設問にお答えください。)
- (別紙添付) \_\_\_\_\_ (施設名称)
- d 本人の申し出により、貴医療機関において投与された可能性があるが、投与した事実は明らかでない。(問4以降の設問にお答えください。)
- e 本人の申し出により、他医療機関において投与された可能性があるが、投与した事実は明らかでない。(問4以降の設問にお答えください。)

問3 投与した製剤と投与量

製剤番号 \_\_\_\_\_ 投与量 \_\_\_\_\_

↓  
クリスマシンは1、コーナインは2、ベノビールは3、コンファクト8は4、コンコイトは5、コーイトは6、クリオプリンは7、プロフィレートは8、ヘモフィルSは9、ヘモフィルHは10、ファイバ「イムノ」は11、PPSB-ニチヤクは12、ハイクリオは13、プロブレックスは14、オートブレックスは15

問4 投与時期 (または投与された可能性がある時期)

19\_\_年\_\_月 ~ 19\_\_年\_\_月 頃

問5 調査対象製剤を投与した原疾患 (または投与した可能性がある場合の原疾患)

- 新生児出血症 (新生児メレナ、ビタミンK欠乏症 等)
- 肝硬変、劇症肝炎、食道静脈瘤の破裂
- 上記以外の消化器系疾患で大量の吐血を伴うもの
- 出産時の大量出血
- その他大量に出血するような手術
- その他 (具体的に \_\_\_\_\_ )

問6 肝障害の自他覚所見の有無

- 自他覚所見なし
- 所見あり (具体的に \_\_\_\_\_ (既に肝機能検査等実施されている場合は、その検査結果、検査年月日も御記載ください。))

問7 抗体検査実施 (採血) 年月日 19\_\_年\_\_月\_\_日

- 本調査開始前にHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体検査を全て実施 (→以下の設問にお答えください。なお、一部のみ実施している場合は、今回すべての検査を実施してください。)
- 本調査において検査を実施 (→SRLから発行された検査結果を次頁に貼付してください。)

(1) HBV (すでに検査実施済みの場合のみ記載)

- ・ HBs抗原 (+ -)
  - ・ HBs抗体 (+ -)
  - ・ HBc抗体 (+ -)
- | HBs抗原 | HBs抗体 | HBc抗体 |   |
|-------|-------|-------|---|
| +     | -     | +     | } → <input type="checkbox"/> 現在HBVに感染している。              |
| +     | +     | +     |   |
| -     | +     | +     |   |
| -     | +     | -     | } → <input type="checkbox"/> HBV感染既往がある<br>(現在は感染していない) |
| -     | -     | +     |   |
| -     | -     | -     | → <input type="checkbox"/> HBV感染なし                      |

(2) HCV (すでに検査実施済みの場合のみ記載)

- ・ HCV抗体検査 (+ -)

問8 HCV核酸増幅検査実施 (採血) 年月日 19\_\_年\_\_月\_\_日

- 本調査開始前にHCV核酸増幅検査を実施 (→以下の設問にお答えください。)
- 本調査において検査を実施 (→SRLから発行された検査結果を次頁に張り付けてください)
- ・ HCV核酸増幅検査 (+ -)
- (→陽性の場合は、問9へ)

問9 HCVに感染していると判断された場合のウイルスの遺伝子タイプ

- 該当するウイルスの遺伝子タイプを○で囲んでください。
- ・ HCV遺伝子タイプ ( 1 a, 1 b, 2 a, 2 b, 3 a, 3 b )

<SRL検査結果貼付欄>

# 資 料 5

追 加 調 査 票



輸血量 \_\_\_\_\_ 単位・ml  輸血量不明

血漿

輸血量 \_\_\_\_\_ 単位・ml  輸血量不明

種類不明

・2回目について  貴院または他院の診療録等で確認できた  本人または家族等の記憶による

・時期 ①  昭和 ・  平成 年 月頃

②  非加熱血液凝固因子製剤の使用以前

非加熱血液凝固因子製剤の使用と同時期

非加熱血液凝固因子製剤の使用以後

\*①は特定できなくとも②はできるだけ記載するようお願いします

まったく不明

・種類

全血

輸血量 \_\_\_\_\_ 単位・ml  輸血量不明

赤血球

輸血量 \_\_\_\_\_ 単位・ml  輸血量不明

血小板

輸血量 \_\_\_\_\_ 単位・ml  輸血量不明

血漿

輸血量 \_\_\_\_\_ 単位・ml  輸血量不明

種類不明

問4 非加熱血液凝固因子製剤使用以前あるいは同時期の肝障害の既往について

(1) 肝障害の既往の有無  有  無

(2) 有の場合  貴院または他院の診療録等で確認できた  本人または家族等の記憶による

・疾患名  A型肝炎  B型肝炎  非A非B型肝炎

薬剤性肝障害  肝硬変  肝がん

その他 ( )  不明

・時期 ①  昭和 ・  平成 年 月頃

②  非加熱血液凝固因子製剤の使用以前

非加熱血液凝固因子製剤の使用と同時期

\*①は特定できなくとも②はできるだけ記載するようお願いします

まったく不明

問5 平成13年3月(調査開始時)時点の肝炎に対する治療歴

未治療であった

\*肝炎あるいは肝炎ウイルス感染が認められなかった場合もここに記入してください

治療中であった

治療内容

インターフェロン

グリチルリチン

その他 ( )

治療内容は不明

平成13年3月時点では治療していないが、それ以前に治療していた

治療内容

インターフェロン

グリチルリチン

その他 ( )

治療内容は不明

・治療していた時期

昭和 ・ 平成 年 月頃

平成13年3月より以前ではあるが、詳細不明

問6 現在の肝炎に対する診療状況

肝炎あるいは肝炎ウイルス感染がないため診療はしていない

貴医療機関において 通院中 ・ 入院中

治療中

インターフェロン+リバビリン

インターフェロン

グリチルリチン

その他 ( )

経過観察のみ

肝炎あるいは肝炎ウイルス感染があるが、貴医療機関においては診療していない

他医療機関において 通院中 ・ 入院中

治療中

インターフェロン+リバビリン

インターフェロン

グリチルリチン

その他 ( )

治療内容は不明

経過観察のみ

他医療機関においても診療されていない

他医療機関において診療されているかどうか不明

問7 最新の検査値

採血時期	200	年	月		
HCVAb	+	-		判定不能	未実施
HCVRNA	+	-		判定不能	未実施
HBsAg	+	-		判定不能	未実施
HBsAb	+	-		判定不能	未実施
HBcAb	+	-		判定不能	未実施
AST	(			)IU/L	
ALT	(			)IU/L	

問8 現在の診断

治療

無症候性キャリア（B型・C型）

慢性肝炎（B型・C型）

肝硬変 肝がん

その他（）

不明

ご協力ありがとうございました。