

## 遡及調査にて判明した輸血後 B 型肝炎ウイルス感染の 1 例

田守 昭博<sup>1)2)</sup> 藤野 恵三<sup>1)</sup> 尾嶋 成子<sup>1)</sup> 武田 和弘<sup>1)</sup> 河田 則文<sup>2)</sup>日野 雅之<sup>3)</sup> 西口 修平<sup>4)</sup>

遡及調査の対象となった血液製剤を輸血された患者で、6 カ月目に HBs 抗原が陽転化した症例を経験した。受血者は急性白血病の治療中であった 61 歳男性。ラミブジン投与により輸血後 B 型肝炎の発症を阻止し得た。輸血前には患者の HBV 関連マーカーは全て陰性であった。献血者血液と患者血清について HBV の全塩基配列を比較した結果 1 塩基をのぞき一致したため輸血による感染と確定した。感染源とされる献血サンプルは高感度の個別核酸増幅検査 (NAT) にて HBV DNA を検出した。本症例は、当院にて全数調査に登録した輸血患者 921 例の中の 1 症例であった。輸血後に HBV DNA の陽転化した他の 8 例では、輸血された血液製剤の該当する保管検体について個別 NAT を実施したが HBV DNA を検出しなかった。この 8 例中 7 例が HBc 抗体陽性であり HBV 感染晩期のため HBs 抗原が陰性であったが、原疾患の進行や医療行為により HBV の再活性化の生じた可能性が高いと考えられた。

キーワード：輸血後肝炎, HBV, NAT, 遡及調査, ラミブジン

## はじめに

輸血後感染症対策として 1999 年 10 月から献血サンプルの核酸増幅検査 (NAT) スクリーニングが導入された。また献血者に対して問診や検査目的の献血中止の啓蒙を行い、ウイルス感染から NAT 陽転化までの期間すなわちウインドウ期の血液排除が進められている。その結果我が国では極めて安全な輸血製剤の確保が可能となった。しかし輸血後感染症の報告は皆無ではなく<sup>1)2)</sup>、特にウインドウ期間の長い HBV については NAT 導入後も輸血後肝炎の報告が散見され、2004 年 8 月から NAT 検体のプールサイズが 50 サンプルから 20 サンプルに変更された。今回、当施設にて輸血後 3 カ月目の HBs 抗原検査は陰性でありながら遡及調査により HBV 感染と診断した症例を経験したので報告する。当院では 2003 年 11 月より輸血後の新規感染と輸血前からの既感染とを鑑別するため全数調査に参加している。具体的には輸血患者全例を対象として輸血後 3 カ月目に HBV, HCV, HIV の個別 NAT を実施し、陽性例には輸血前保存血清について同様に個別 NAT を行い輸血後の陽転化か否かを検討するものである。本症例が当院での全数調査登録患者であったことから全数調査の意

義とその際に見出された輸血後の HBV DNA 陽転化例 9 症例の特徴について考察した。

## 症 例

症例は、61 歳男性。2002 年 9 月人間ドックにて貧血と血小板減少を指摘され、大阪市立大学病院血液内科を受診した。急性骨髄性白血病 AML (M2) の診断にて AML201JALSG プロトコールにて導入治療を開始され、3 回の導入治療にて緩解となった。その後維持療法を施行され緩解状態を維持したため臍帯血移植の目的にて 2003 年 10 月に入院となった。入院時検査成績を Table 1 に示す。前処置の化学療法施行後、11 月に臍帯血骨髄移植 (移植細胞数  $1.92 \times 10^7/\text{kg}$ ) を実施した。しかし血球の回復は認められず早期生着不全を診断した。前処置に放射線照射を追加し、2004 年 1 月 2 度目の臍帯血骨髄移植 (移植細胞数  $3.16 \times 10^7/\text{kg}$ ) を実施した。その後好中球は速やかに回復した。一方、血小板の回復は遅延したため、初回移植から約 2 カ月の間に濃厚血小板製剤 51 パックの輸血を要した。2003 年 11 月に輸血した血小板製剤の献血者について 2004 年 1 月の献血検体が 50 プール NAT にて HBV DNA が陽転化した

- 1) 大阪市立大学医学部附属病院輸血部
- 2) 大阪市立大学大学院医学研究科胆臓病態内科学
- 3) 大阪市立大学大学院医学研究科血液内科
- 4) 兵庫医科大学内科学肝胆臓科

〔受付日：2007 年 9 月 6 日，受理日：2007 年 12 月 7 日〕

Table 1 Laboratory data on admission for CBSCT.

WBC	4,100 / $\mu$ l	TP	6.6 g/dl	CRP	< 0.1 mg/dl
Eos.	1 %	Alb	4.1 g/dl	HBsAg	—
St	7 %	T.Bil	1.1 mg/dl	Anti-HBs	—
Seg	56 %	AST	28 IU/l	Anti-HBc	—
Mon	8 %	ALT	27 IU/l	Anti-HCV	—
Lym	28 %	ALP	101 IU/l		
Others	0 %	$\gamma$ -GTP	119 IU/l		
RBC	$358 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	260 IU/l		
Hb	12.9 g/dl	BUN	15 mg/dl		
Ht	39.6 %	Cre	0.71 mg/dl		
Plt	$18.5 \times 10^4$ / $\mu$ l				

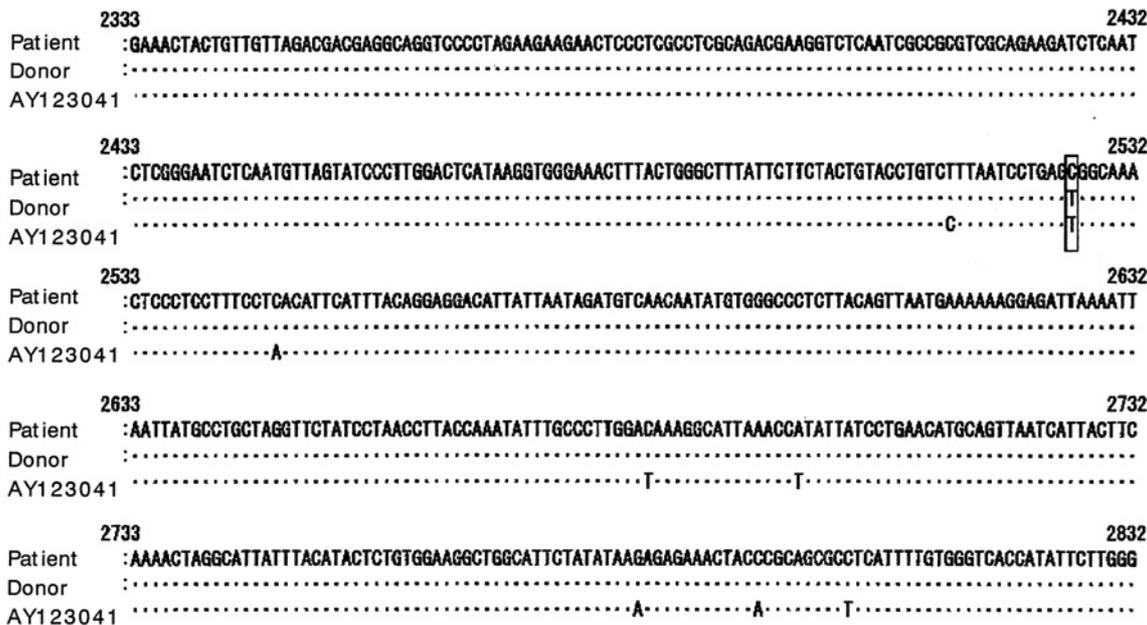


Fig. 1 Comparison of HBV DNA sequence between patient and donor samples.

ため遡及調査の対象となった。11月に輸血された血小板製剤は、高感度の個別 NAT にて HBV DNA が検出された。受血者は、2004年2月の輸血後感染症検査では HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体ともに陰性であったが日赤での NAT では HBV DNA 陽性となり、輸血による HBV 感染が疑われた。その後2004年5月には HBs 抗原が陽転化した。患者は輸血前検査にて HBV 関連マーカーは全て陰性であった。献血者と受血者の HBV DNA の全塩基配列を比較した結果一塩基を除き全ての相同性を認め、輸血後 HBV 感染と診断した (Fig. 1)。HBs 抗原陽転後にラミブジンの投与を開始し急性肝炎の発症を阻止し得た。しかし患者は2004年7月 GVHD に伴う多臓器不全のため死亡した (Fig. 2)。

次に、当院の輸血患者で全数調査に登録した 921 例における輸血前後の HBV DNA 検出結果を記述する。輸血後に HBV DNA が陽転した患者は 9 名であった (Table 2)。先に述べた患者はこの 9 例の中の 1 例である (Pt.No. 39)。残る 8 例では輸血された血液製剤に該当する保管検体について個別 NAT を実施したが HBV

DNA を検出しなかった。この 8 例中 7 例が HBc 抗体陽性であり HBV 感染既往を有することが推測された。一方、HBc 抗体陰性であった Pt.No. 888 は HBs 抗体も陰性であり HBV 感染歴を示唆する臨床背景は認めなかった (輸血感染との因果関係について詳細不明である)。原疾患については 4 例が悪性疾患の化学療法中であり残り 3 例は腎不全による透析患者、脳内出血患者、冠動脈疾患患者であった。以上より輸血後の HBV DNA 陽転化例では背景に原疾患に伴う免疫力低下が存在することが推測された。

考 察

輸血に伴う HBV 感染は、現在も散発的に報告されている。本症例は献血者が HBV 感染のウィンドウ期であったため NAT スクリーニングにて感染血を検出できなかったことが原因と考えられる。一方、輸血後 HBV 感染の問題には感染初期だけではなく、血清 HBV マーカー陰性の Occult HBV carrier からの献血が感染源となることも報告されている<sup>34)</sup>。その対策として NAT

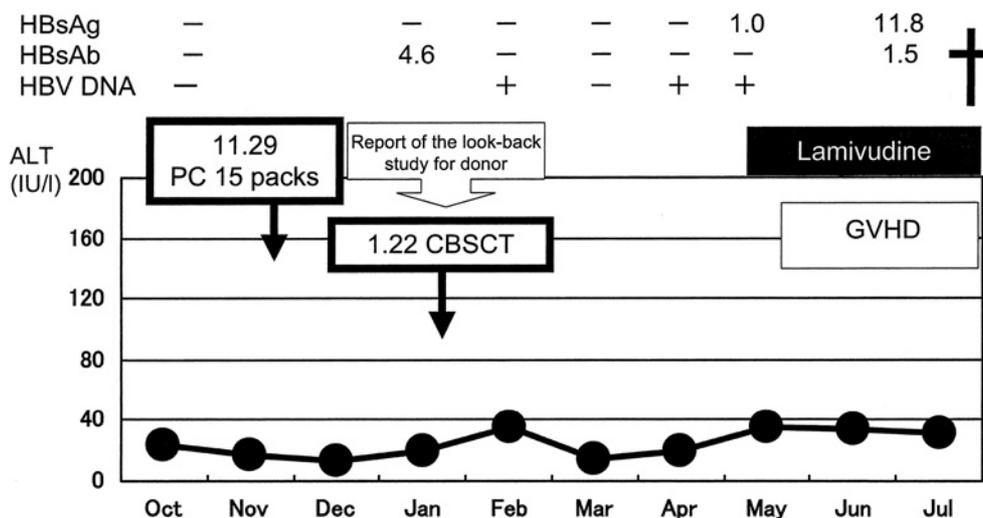


Fig. 2 Clinical course of the patient.

PC; Platelet concentrate, CBSCT; Cord blood stem cell transplantation, GVHD; Graft versus host disease

Table 2 Clinical background of patients positive for HBV DNA after blood transfusion.

Pat. no.	Disease	Age	Gender	HBsAg	Anti-HBc	Amount of blood-transfusion
39	Acute myeloid leukemia	61y	M	negative	negative	116 bags
49	Macroglobulinemia	74y	F	negative	positive	2 bags
528	Gastric cancer	77y	M	negative	positive	1 bag
553	Acute myeloid leukemia	60y	F	negative	positive	61 bags
650	Unstable angina pectoris	71y	M	negative	positive	14 bags
713	Chronic renal failure	64y	M	negative	positive	3 bags
779	Gastric cancer	58y	M	negative	positive	2 bags
794	Cerebral bleeding	77y	F	negative	positive	3 bags
888	Breast cancer	52y	F	negative	negative	3 bags

スクリーニングのサンプル数を少数化することでHBV 検出感度向上が図られてきた。しかし個別 NAT にも検出できない感染血にて輸血後 HBV 感染が起こる事例が報告され、スクリーニング法の改良による感染対策には限界があると考えられている。日赤血液センターによる遡及調査では同一献血者が後日に行った献血サンプルの NAT スクリーニングにて陽転化した 329 例中、過去の保管検体の 8.5% において個別 NAT にて HBV DNA が検出されたことを報告している<sup>3)</sup>。本症例も同様な経過であり、遡及調査がきっかけとなり輸血後 HBV 感染を早期に診断し得たと考えられ、その重要性が再認識された。

一方、輸血後 3 カ月目に感染症を検査する手法は保険診療に認可されており、受血者すべてに実施されるべきシステムである。しかし日常診療において輸血後感染症検査の施行率は高いものではなく、臨床医に対して輸血後検査の重要性を喚起する必要がある。またウィンドウ期の長い HBV に関しては 3 カ月後に一度だけ血清検査を実施することが十分であるか否かも検討

を要する。輸血療法の実施に関する指針では、HBV に関して輸血の 3 カ月後に NAT を実施することが明記されている。本症例では輸血 3 カ月後の検査では HBs 抗原陰性であったものの、献血者の遡及調査と全数調査から HBV の新規感染が疑われた。HBs 抗原検査での追跡においてはさらに長期（本症例では輸血後 6 カ月にて陽転）の観察が必要であることが示唆された。

当院での全数調査登録患者 921 例中、輸血後に HBV DNA 陽転した症例は 9 例であった。本症例はその中の一例であるが遡及調査にて個別 NAT が陽性となったのは本症例のみであった。さて HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植にて HBV 感染が起こることから、HBs 抗原陰性例においても HBc 抗体陽性例では HBV 晩期感染状態であることが示唆されている<sup>6)</sup>。また近年、リツキシマブ等の化学療法中に HBs 抗原陰性例において HBV の再増殖が起こり、肝障害が発生することも報告されている<sup>7)</sup>。つまり HBV 感染晩期例 (HBc 抗体陽性例) では免疫低下状態に陥ると HBV が増殖するという可能性があることが示されている。そこで我々の施設におけ

る全数調査例について輸血前の HBc 抗体検査を輸血後 HBV 感染と HBV 再増殖を鑑別する指標として検討を加えた。その結果 HBV DNA 陽転化例のうち 7 例は HBc 抗体陽性であり、その内 3 例では化学療法が実施されていた。すなわち輸血による HBV 感染ではなく感染晚期患者の HBV 再増殖が起こった可能性が推測される。従って輸血前の HBc 抗体検査かあるいは輸血前の患者検体保管が輸血後 HBV 感染の正確な病態把握に重要であることが示唆された。

さて HBV 感染に対しては核酸アナログ製剤の投与が可能となり、確実な抗ウイルス効果が期待できる。これまでも化学療法中の患者での HBV 再増殖に対してラミブジン投与し、肝炎の重症化を回避できたことが報告されている<sup>8)9)</sup>。本症例においては輸血後 HBV 感染に対してラミブジン投与を行い肝障害の発症を阻止できたものと考えられる。

## まとめ

HBV 感染早期の献血血液により HBV 感染を起こした症例を経験した。輸血後には感染症検査を確実に実施し、HBV 感染の有無を的確に診断するとともに適切な抗ウイルス治療を実施することが重要であると考えられた。

一方、輸血後の HBV 陽転化例は大半が輸血前 HBc 抗体陽性例であり、原疾患の進行や治療に伴う免疫力低下が HBV 再増殖を誘発した可能性が示唆された。

謝辞：全数調査は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業・吉澤浩司班)によって行われた。HBV 塩基配列の決定に御助力いただいた日本赤十字社中央血液研究所・柚木久雄先生および大阪府赤十字血液センター・谷 慶彦先生、柴田弘俊先生に感謝申し上げます。本論文の要旨は、第 54 回日本輸血学会総会(大阪)にて発表した。

## 文 献

- 1) Elghouzzi MH, Courouze AM, Magnius LO, et al: Transmission of hepatitis B virus by HBV-negative blood transfusion. *Lancet*, 346: 964, 1995.
- 2) 岸本裕司, 有本美代子, 細川美香, 他: 核酸増幅検査導入後の HBV ウィ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.
- 3) 梶本昌子, 藤井基裕, 松本善行, 他: Occult HBV carrier による感染事例から治験について. *日本輸血細胞治療学会誌*, 52: 599—606, 2006.
- 4) Allain JP: Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang*, 86: 83—91, 2004.
- 5) Satake M, Taira R, Yugi H, et al: Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion*, 47: 1197—1205, 2007.
- 6) Lowell JA, Howard TK, White HM, et al: Serological evidence of past hepatitis B infection in liver donor and hepatitis B infection in liver allograft. *Lancet*, 345: 1084—1085, 1995.
- 7) Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al: Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*, 83: 58—60, 2004.
- 8) Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, et al: Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood*, 15: 391—396, 2002.
- 9) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al: Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*, 131: 59—68, 2006.

## TRANSFUSION-TRANSMITTED HBV INFECTION DETECTED BY LOOKBACK STUDY FOR BLOOD DONOR—A CASE REPORT

Akihiro Tamori<sup>1)2)</sup>, Keizo Fujino<sup>1)</sup>, Shigeko Oshima<sup>1)</sup>, Kazuhiro Takeda<sup>1)</sup>, Norifumi Kawada<sup>2)</sup>, Masayuki Hino<sup>3)</sup> and Shuhei Nishiguchi<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Blood Transfusion, Osaka City University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Clinical Hematology, Osaka City University Graduate School of Medicine

<sup>4)</sup>Division of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

### **Abstract:**

We experienced a 61-year-old male patient with acute leukemia who was diagnosed with hepatitis B virus (HBV) infection after blood transfusion. At 3 months after transfusion, a blood sample from the same donor was positive for HBV DNA on 50-pooled sample nucleic acid amplification testing (NAT). Lookback study showed that the first donated blood was negative for HBV DNA on 50-pooled sample NAT but positive on individual sample NAT (ID-NAT). Before transfusion, the patient was negative for HBsAg and anti-HBc. HBV DNA sequence analysis of the patient and of the donor showed 99% homology. Lamivudine treatment was started, and prevented acute hepatitis B. The present patient was a member of the ID-NAT screening study for post-transfusion infection. In eight of 921 patients (excluding the present patient), HBV DNA was detected only after blood transfusion. Seven of these eight patients were positive for anti-HBc was positive and four had been transfused during chemotherapy for neoplasm. Retrospective study of all donor samples showed no detection of HBV DNA by ID-NAT. Recently it was reported that cytotoxic chemotherapy induced HBV reactivation in patients with past HBV infection. We therefore speculate that HBV reactivation occurred in some of our eight patients positive for HBV DNA after blood transfusion.

### **Keywords:**

post-transfusion hepatitis, HBV, NAT, look-back examination, Lamivudine