

輸血ドナーからの移行抗体により HBs および HBc 抗体が陽転化した小児例

齊藤 誠司¹⁾ 河野 真由²⁾ 小松真由美²⁾ 矢内 綾佳²⁾ 山岡 愛子²⁾
 栗田 絵美²⁾ 野間 慎尋²⁾ 廣瀬 祥子²⁾ 河野富士子²⁾ 平岡 朝子²⁾
 大崎千津子³⁾ 山崎 尚也¹⁾ 藤井 輝久¹⁾ 一戸 辰夫⁴⁾

同種造血幹細胞移植前のスクリーニング検査にて、HBs および HBc 抗体の陽転化を認め、献血ドナー由来の移行抗体であることが判明した小児例を経験した。移植前処置開始1週間前の検査でHBs抗原が弱陽性であり、HBV-DNA定量(リアルタイムPCR法)の結果が出るまではB型肝炎ウイルス(HBV)の感染や再活性化も否定できなかったため、抗HBV薬の内服を開始した。HBs抗原検査は再検にて陰性、HBV-DNA定量も陰性であったことからHBVの感染を否定した。血液センターへ過去5カ月間に輸血された製剤ドナーの調査を依頼したところ、HBs抗体のみ陽性のドナー由来血小板製剤(PC)が30単位、HBsおよびHBc抗体陽性のドナー由来PCが計20単位輸血されたことが判明した。造血幹細胞移植が施行され、移植4カ月後にはHBsおよびHBc抗体は陰性化した。患者保存血漿の検査でもHBV-DNAは検出されず、その後の検査でも検出されなかった。小児など低体重例では、循環血漿量が少ないため血小板製剤や新鮮凍結血漿製剤中の移行抗体の影響を受けやすく、血中抗体価が陽転化する可能性が高いため、臨床への注意喚起が必要である。

キーワード：輸血後感染症検査、HBc抗体、輸血後HBV感染、occult HBV carrier

はじめに

輸血前後の感染症検査は輸血によるウイルス感染を早期に発見する上で重要である。一方で、頻回輸血を行っている患者において、経過中HBV関連抗体が陽転化していたとする報告が散見される¹⁾²⁾。この場合、輸血によるHBVの感染が起こったのか、献血ドナー由来のHBV関連抗体が移行したのか、検査結果の解釈に困惑するケースも見られる。場合によっては、不必要な抗HBV薬の投薬が行われる可能性もあり、血液センターによる迅速なドナー調査と臨床への情報提供が重要である。今回、輸血後にHBV関連抗体検査を行い、HBsおよびHBc抗体が陽転化し、精査にてドナー由来の移行抗体と判明した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：9歳男性、身長127.1cm、体重23.6kg、血液型A型RhD(+)、不規則抗体陰性。

既往歴：3歳 急性リンパ性白血病、絞扼性腸閉塞にて開腹手術。

8歳 気管支肺炎。

現病歴：3歳時発症の急性リンパ性白血病の再発に対し、サルベージ療法と非血縁者間同種造血幹細胞移植目的でX年Y月に入院となった。

理学的所見：体温36.7℃、血圧100/60mmHg、脈拍90回/分・整、意識清明、皮膚異常なし、眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄疸なし、心音・肺音異常なし、腹部異常なし、神経学的所見異常なし。

臨床経過(Fig.1)：入院時にHBs抗原・抗体およびHBc抗体陰性を確認している。白血病に対するサルベージ療法を計4クール施行し、Y+5カ月目に非血縁者間同種造血幹細胞移植の予定であった。今回の入院時からこの時までの約5カ月間に計Ir-RCC-LR17単位、Ir-PC-LR240単位の輸血歴があった。移植前処置を開始する1週間前にスクリーニングとしてHBV関連マーカーを検査したところ、HBs抗原(CLIA)0.11IU/ml(<0.05)、HBs抗体(CLIA)12.1mIU/ml(<10.0)、IgG-HBc抗体(CLEIA)8.1C.O.I(<1.0)[()内は基準値を示す]と陽転化が見られた(Table1)。肝臓内科にコ

1) 広島大学病院輸血部

2) 広島大学病院診療支援部

3) 広島大学病院看護部

4) 広島大学病院血液内科

[受付日：2014年2月10日、受理日：2014年5月30日]

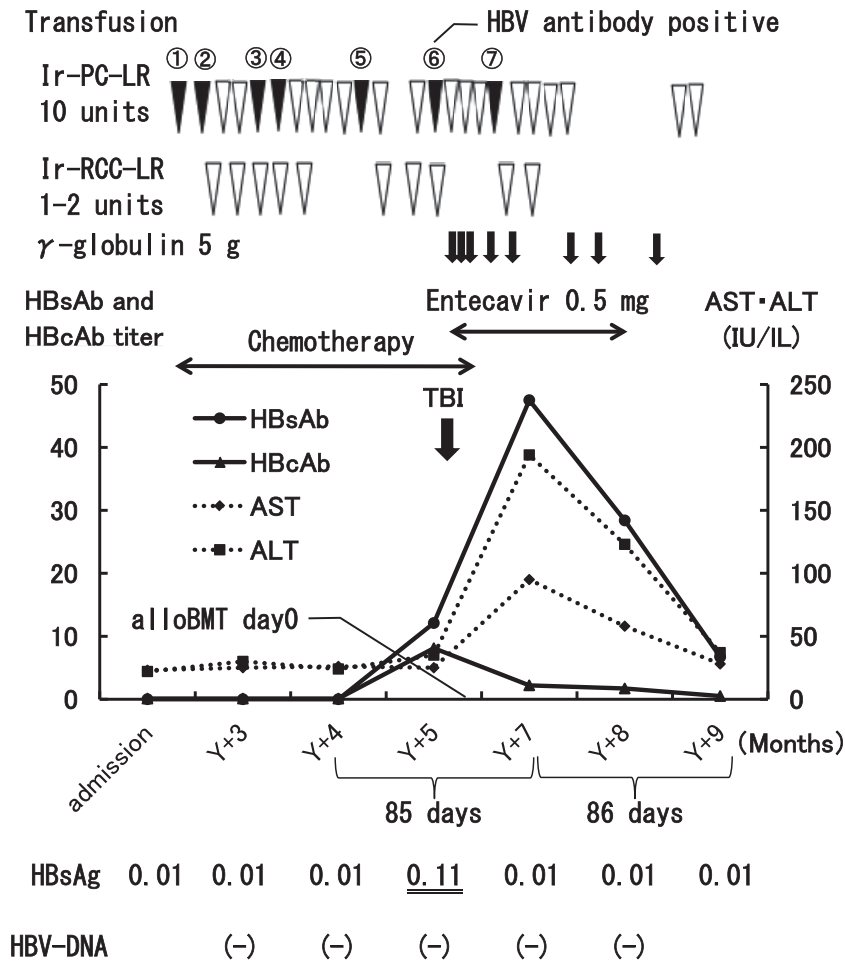


Fig. 1 Clinical course and changes in HBV marker, hepatic enzyme levels.
 Ir-PC-LR: Irradiated platelet concentrates-leukocytes reduced
 Ir-RCC-LR: Irradiated red cells concentrates-leukocytes reduced
 TBI: Total body irradiation

ンサルテーションとなり、HBV-DNA 定量を提出し、HBV の感染や化学療法による再活性化の可能性も否定できないことから「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」³⁾(Fig. 2) に準じて、Entecavir 0.5mg の内服を開始した。2 日後に HBs 抗原の再検を行ったところ陰性であり、偽陽性と判断した。以後も 1 カ月毎に検査を行ったが陽転化することはなかった。1 週間後、HBV-DNA 定量の検査結果が陰性と判明したため、HBs および HBc 抗体の陽転化は輸血製剤の移行抗体が原因であると判断した。

赤十字血液センターへ今回の入院時から Y+5 月までの約 5 カ月間に当該患者へ輸血された輸血製剤の HBs および HBc 抗体価の調査を依頼した。その結果、Table 2 に示すとおり HBs 抗体のみ陽性のドナー由来血小板製剤が 3 回、計 30 単位(製剤①~③)、HBs および HBc 抗体陽性のドナー由来血小板製剤が 2 回、計 20 単位(製剤④と⑤)を輸血されたことが判明した。このうち製剤④と⑤はそれぞれ Y+3 カ月目と Y+4 カ月目に輸

血されており、スクリーニング検査が行われた時期に近いことから、これらの製剤が HBc 抗体価の陽転化の原因であると判断した。また骨髄移植後の感染症予防目的でガンマグロブリン製剤が、Y+5 から Y+7 月までの期間に計 25g、Y+7 から Y+9 月までの期間に計 15g 投与されていた。患者の抗体価をモニタリングすると、HBs 抗体価は Y+7 カ月目に一過性の上昇が見られるも以後は低下していき、Y+9 カ月目(造血幹細胞移植後 4 カ月目)には HBs 抗体・HBc 抗体とも陰性化した。この時点で再度赤十字血液センターへ移植前処置後の Y+5 から Y+7 月までの期間に輸血された輸血製剤の抗体価の追加調査を依頼し、Table 2 に示すように HBs 抗体陽性のみを確認できたドナー由来血小板製剤が Y+5 カ月目に 2 回、計 20 単位(製剤⑥と⑦)輸血されたことが判明した。予定通り造血幹細胞移植が施行され、経過中に AST および ALT 値の上昇が見られたが薬剤性肝障害と判断し、経過観察したところ改善が見られた。患者保存血漿の検査でも HBV-DNA は検

Table 1 Laboratory data of the patient on admission and 5 months later.

	Normal value	On admission	Y + 5 months
CBC			
WBC (/μl)	4,000-8,000	33,440	1,230
Neutrophil (%)	46.0-61.35	0	32.5
Eosinophil (%)	0.9-5.0	0	0
Basophil (%)	0.0-1.5	0	0.8
Lymphocyte (%)	27.5-43.4	0	12.2
Monocyte (%)	2.8-6.4	0	54.5
Blast cell (%)	0	100	0
RBC (×10 ⁴ /μl)	383-500	374	286
Hb (g/dl)	11.5-15.0	11.5	8.5
PLT (×10 ⁴ /μl)	9.4-12.3	35.0	11.3
Chemistry			
AST (IU/l)	13-33	23	25
ALT (IU/l)	8-42	22	35
T-Bil (mg/dl)	0.3-1.2	0.1	0.3
LDH (IU/l)	119-229	514	269
γ-GTP (IU/l)	0-48	29	30
TP (g/dl)	6.7-8.3	5.9	6.2
Alb (g/dl)	4.0-5.0	3.8	3.9
UN (mg/dl)	8.0-22.0	10.5	8.0
Cr (mg/dl)	0.40-0.70	0.35	0.21
CRP (mg/dl)	<0.2	0.17	0.61
Na (mEq/l)	138-146	137	140
K (mEq/l)	3.6-4.9	3.8	3.9
Cl (mEq/l)	99-109	103	105
HBsAg (CLIA, IU/ml)	<0.05	0.01	0.11
HBsAb (CLIA, mIU/ml)	<10.0	0	12.1
IgG-HBcAb (CLEIA, C.O.I)	<1.0	0.1	8.1
HCV-Ab (CLEIA, C.O.I)	<1.0	0.1	0.1
HIV-Ab (CLIA, S/CO)	<1.0	0.14	0.08

出されず、その後の検査でも HBV-DNA は一度も検出されなかった。

考 察

輸血施行患者で HBs もしくは HBc 抗体の陽転化が見られても、HBs 抗原が陰性のままであれば、通常輸血製剤由来の移行抗体であると判断する。しかし、本症例では低値ではあったが HBs 抗原 (CLIA 法、アボット社・アーキテクト HBsAg QT) の陽転化を認めたことが問題となった。造血幹細胞移植の予定が迫っており、HBV の感染や再活性化であれば劇症化も懸念され、患者の治療経過に大きな影響を与える可能性が考えられた。そのため精査にて HBV 感染が否定できるまで Entecavir の内服を行うこととしたが、結果的には抗 HBV 薬は不要であった。現在多くの施設で用いられている CLIA 法による HBs 抗原検査は、感度、特異度共に高い検査方法と言えるが、まれに非特異反応による偽陽性が起こることがある。その原因としては他のウイルス感染の存在による交差反応や採血後の転倒混和の有無など挙げられる。採血後に全血検体の転倒混和を行わず、検体を横にした場合は偽陽性率が高くなること

から注意を要する。さらには検体の処理時(用手操作、自動開栓・自動分注・自動分析装置の内部)のコンタミネーションによる検体間の汚染が原因となる場合もある。これらを考慮した上で、輸血後感染症検査として HBV-DNA を検査していれば、今回のような検査結果の解釈における混乱を避けられたと考える。過去にも同様に成人での造血幹細胞移植前に HBV 関連抗体が陽転化した例の報告があり¹⁾²⁾、輸血された血小板製剤の調査を行ったところ HBs 抗体 20.37mIU/ml、HBc 抗体 1.28S/CO であったことが判明している¹⁾。これらの症例でも本症例と同じく患者の HBV 関連抗体は経過中に陰性化している。HBs および HBc 抗体を含む血小板製剤の最終の輸血時 (Y+4 月) から抗体の陽転化判明時 (Y+5 月) までの期間は 38 日間、Y+5 月から Y+7 月までの期間は 47 日間であり、これらを合わせた約 3 カ月間に HBs 抗体価の大きな上昇が見られている。この HBs 抗体価の一過性の上昇に関しては、Y+5 カ月目に輸血された Ir-PC-LR (製剤⑥と⑦) 中の移行抗体の影響だけでなく、この期間に投与されたガンマグロブリン製剤中の HBs 抗体の影響と考える。2014 年 1 月に日本血液製剤機構が出したガンマグロブリン製剤

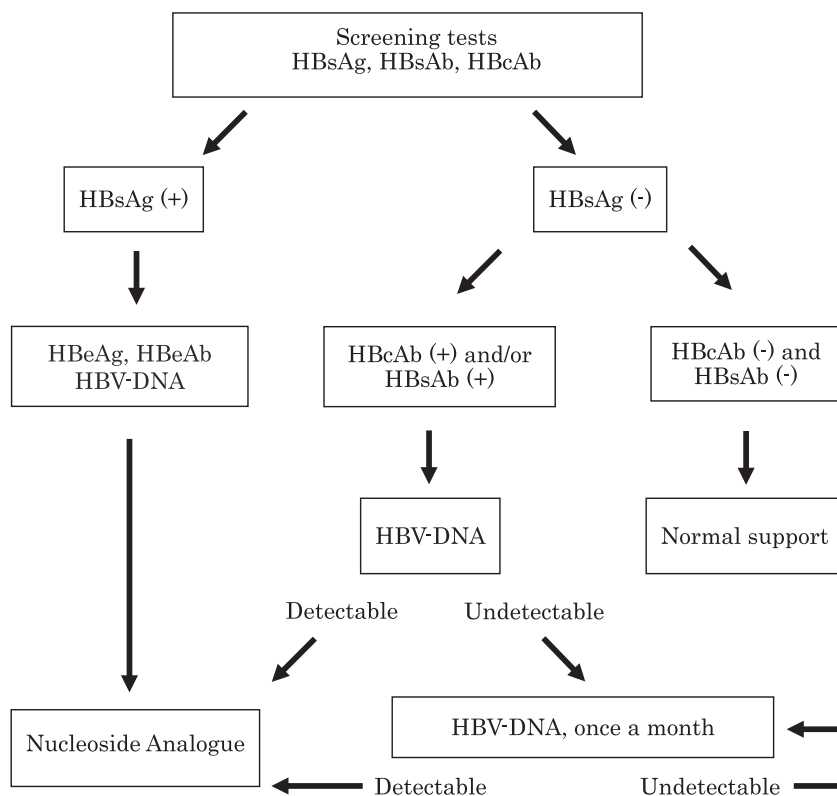


Fig. 2 Guideline for prevention of immunosuppressive therapy or chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection, Kanzo, 50: 38-42, 2009.

Table 2 Anti-HBs and anti-HBc antibody titer in Ir-PC-LRs

Number	Transfusion Time	Anti-HBs antibody (mIU/ml)	Anti-HBc antibody (C.O.I)
Ir-PC-LR ①	Y month	1,163.0	<1.0
Ir-PC-LR ②	Y+1 month	73.7	<1.0
Ir-PC-LR ③	Y+3 month	38.4	<1.0
Ir-PC-LR ④	Y+3 month	532.4	24.1
Ir-PC-LR ⑤	Y+4 month	180.8	9.5
Ir-PC-LR ⑥	Y+5 month	530.6	No data
Ir-PC-LR ⑦	Y+5 month	417.5	No data

中の B 型肝炎関連抗体に関する情報によれば、ロット番号の異なる 3 本の製剤中の HBs 抗体価 (CLIA 法) は 109~113mIU/ml であり、HBc 抗体価 (CLIA 法) は 5.25~5.36S/CO であり、製剤投与後に血中にこれらの免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断に注意を要すると喚起している。近年、本邦で末梢血での HBs 抗原陰性、HBV-DNA 陽性のキャリア (occult HBV carrier) 由来製剤の受血者における B 型肝炎感染例が報告され⁴⁾⁵⁾、HBc 抗体弱陽性者からの献血製剤の安全性が検証された⁶⁾。その結果を受け、2012 年 8 月から日本赤十字社は、輸血用血液製剤としての不適基準は CL4800 システム (富士レビオ社) において、HBc 抗体 C.O.I \geq 12.0 かつ HBs 抗体 <200mIU/ml から HBc 抗体 C.O.I \geq 1.0 かつ HBs 抗体 <200mIU/ml へと変更した。これにより今後は輸血ドナーからの移行抗体によ

る HBc 抗体陽転化が見られるケースは減少すると思われる。本症例の様に小児など低体重例では、循環血漿量が少ないため血小板製剤や新鮮凍結血漿製剤中の移行抗体の影響を受けやすく、血中抗体価が陽転化する可能性が高いため、検査結果の解釈に混乱が起こらないよう引き続き臨床への注意喚起が必要である。

結 語

造血幹細胞移植前のスクリーニング検査にて、HBs および HBc 抗体の陽転化を認め、献血ドナー由来の移行抗体であることが判明した小児例を経験した。数カ月以内に輸血歴のある HBV 未感染患者において HBV 関連抗体を測定すれば、同様の結果となる可能性があることを念頭に置き、輸血後感染症検査の項目である HBV-DNA を確実に測定するなどして、HBV 感染の有

無を正しく判断していく必要がある。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

本論文の内容は、第57回日本輸血・細胞治療学会中国四国支部例会にて発表した。

文 献

- 1) 木元宏弥, 長瀬政子, 高木奈央, 他: 輸血製剤の移行抗体により HBs 抗体および HBe 抗体が陽転化したと考えられた 1 例. 日本輸血細胞治療学会誌, 58: 58, 2012.
- 2) 國友由紀子, 岡崎江里子, 久保紀子, 他: 濃厚血小板輸血後に HBsAb が陽性となり, 移行抗体によるものと考えられた 2 症例. 日本輸血細胞治療学会誌, 57: 321, 2011.
- 3) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他: 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—, 肝臓, 50: 38—42, 2009.
- 4) 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.
- 5) 花田大輔, 紀野修一, 河原好絵, 他: 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.
- 6) Taira R, Satake M, Momose S, 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 (7): 1393—1404, 2013.

POSITIVE CONVERSION OF ANTI-HBS AND ANTI-HBC ANTIBODIES TRANSFERRED TO A PEDIATRIC PATIENT FROM BLOOD TRANSFUSION DONORS: A CASE STUDY

*Seiji Saito*¹, *Mayu Khono*², *Mayumi Komatsu*², *Ayaka Yanai*², *Aiko Yamaoka*², *Emi Kurita*²,
*Mitsunori Noma*², *Shoko Hirose*², *Fujiko Khono*², *Asako Hiraoka*², *Tizuko Ohsaki*³,
*Naoya Yamasaki*¹, *Teruhisa Fujii*¹ and *Tasuo Ichinohe*⁴

¹Division of Blood Transfusion, Hiroshima University Hospital

²Department of Clinical Practice and Support, Hiroshima University Hospital

³Division of Nursing, Hiroshima University Hospital

⁴Department of Hematology and Oncology, Hiroshima University Hospital

Abstract:

We detected positive conversion of anti-HBs and anti-HBc antibodies in a boy with acute lymphoid leukemia by screening tests before allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT), which turned out to be transferred antibodies derived from blood transfusion donors. His HBs antigen value was positive at 0.11 IU/ml (cut off 0.05) one week before starting pre-treatment for allo-BMT. At this point the possibility of human hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection could not be ruled out until HBV-DNA (real time PCR test) results were obtained. Furthermore, as chemotherapy-induced reactivation was also possible, we started treatment with an anti-HBV agent. HBV infection was ruled out upon receiving negative results for HBs antigen and HBV-DNA re-examinations. Five months prior to the pre-treatment, the patient had received a total of 30 units of platelet concentrate (PC) derived from anti-HBs antibody positive donors and another 20 units from donors positive for both anti-HBs and anti-HBc antibodies. Allo-BMT was performed on schedule, and his anti-HBs and anti-HBc antibody levels were reduced after four months. HBV-DNA was not detected in any plasma samples. This case reminds clinicians to be aware of the possibility of positive conversion of anti-HBs and anti-HBc antibodies in low weight patients, such as children, who are particularly susceptible to transferred antibodies from PC or frozen plasma, owing to their low circulating plasma volumes.

Keywords:

Post-transfusion viral marker test, anti-HBc antibody, transfusion-transmitted HBV infection, occult HBV carrier