

血小板輸血 6 カ月後に HBs 抗原および HBVDNA 陽性化を認めた急性骨髄性白血病の 1 例

川島 雅晴¹⁾²⁾ 郡司 匡弘¹⁾²⁾ 大場 理恵¹⁾²⁾ 勝部 敦史¹⁾²⁾ 塚本公瑠美¹⁾²⁾
平野 慧¹⁾²⁾ 塩田 祐子¹⁾²⁾ 薄井 紀子¹⁾²⁾ 石井謙一郎³⁾ 土橋 史明¹⁾²⁾
矢野 真吾²⁾

患者は 65 歳男性で、白血球増多・貧血・血小板減少を契機に当院入院、フィラデルフィア染色体陽性急性骨髄性白血病の診断となった。輸血前の HBs 抗原・HBs 抗体・HBe 抗体は陰性だった。入院後第 3 病日に血小板製剤が輸血された。同製剤は輸血前のスクリーニングの 4 価核酸増幅検査 (NAT) が陰性であったため供給された。当該製剤の献血者が 2 週後の再献血時に NAT 陽性となり追加で B 型肝炎ウイルス (HBV) DNA が検査されたが陰性であり、遡及調査に至らなかった。約 1 カ月後の再献血時に献血者の HBVDNA 陽性が判明し、患者への輸血時には HBV のウィンドウ期と考えられた。輸血による HBV 感染の可能性がある患者は遡及調査の対象となり、第 44 病日以降は 3~6 週おきに HBs 抗原・HBVDNA のフォローアップが行われた。第 44 病日・第 84 病日・第 129 病日の HBVDNA は陰性であったが、輸血 6 カ月後の第 149 病日に HBs 抗原、HBVDNA が陽性化した。患者と献血者検体 HBV の DNA 塩基配列が一致し輸血による感染と確定した。先制攻撃的にエンテカビルによる治療を行い、HBVDNA は陰性化し急性肝炎は発症していない。

キーワード：B 型肝炎，核酸増幅検査，ウィンドウ期，輸血後 B 型肝炎ウイルス感染

はじめに

1960 年代以前は輸血の約半数の受血者に輸血後肝炎が発症していたが¹⁾、1972 年から HBs 抗原検査が開始、1999 年以降は献血サンプルのスクリーニング核酸増幅検査 (nucleic acid amplification test, NAT) が導入され、輸血後感染症のリスクは大きく軽減された²⁾。スクリーニング NAT が輸血前に施行され、陽性時は B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV)、C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus, HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) のどれかが陽性の可能性が高い。よって NAT 陽性時には該当献血検体に対して、さらに HBVDNA, HCVRNA, HIVRNA の個別検査を追加する²⁾。2014 年 8 月からは検査感度が向上した献血者ごとの個別検体を使用した個別 NAT が導入された³⁾。2020 年 8 月以降は HBV, HCV, HIV に加え E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, HEV) も同時に検出する試薬 (4 価 NAT) が導入され、4 価 NAT で陽性となった際にそれぞれのウイルスに対する DNA/

RNA 検査を追加する。4 価 NAT により医療機関発の HEV 遡及調査は減少傾向となった⁴⁾。

しかし献血者がウイルス感染から、NAT やウイルス DNA/RNA が陽性化までの期間 (ウィンドウ期) に献血することで、ウイルスは陰性との判断で献血製剤が受血者に輸血されて感染するリスクは排除されていない。HBV はウィンドウ期が長く、HBVDNA 検査においても約 36 日は検出できない微量のウイルスが存在する⁵⁾。この時期の献血が受血者の HBV 感染に繋がる可能性がある。このため、現在においても輸血後の HBV 感染は留意すべき問題で、スクリーニングとして輸血 3 カ月後に感染症検査を行うことが保険診療で認められている。献血者が HBV 感染してウィンドウ期に血液の提供が行われたことが判明した場合、受血者には感染の可能性が疑われるため、日本赤十字社による遡及調査が行われる。今回 HBV 感染ウィンドウ期にあたる時期の献血者の血小板製剤を輸血された患者が、献血者の HBV 感染判明後に行われた輸血後 3~6 週おき

1) 東京慈恵会医科大学附属第三病院腫瘍・血液内科

2) 東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科

3) 東京慈恵会医科大学附属第三病院中央検査部

連絡責任者：川島 雅晴，E-mail：kawashimasa-k@jikei.ac.jp

〔受付日：2023 年 8 月 10 日，受理日：2023 年 11 月 4 日〕

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	152,300 / μ l	AST	87 U/l	HBsAg (CLIA)	0.0 IU/ml (-)
Blast	67 %	ALT	60 U/l	HBsAb (CLIA)	0.0 mIU/ml (-)
Promyelo	0 %	LDH	7,996 U/l	HBcAb (CLEIA)	0.1 S/CO (-)
Myelo	1 %	T-Bil	0.7 mg/dl	HCVAb	(-)
Meta	0 %	ALP	111 U/l		
Stab	1 %	γ -GTP	200 U/l		
Seg	7 %	TP	6.0 mg/dl		
Eosino	1 %	Alb	3.5 mg/dl		
Baso	0 %	UN	21 mg/dl		
Mono	15 %	Cr	1.39 mg/dl		
Lymph	8 %	UA	10.6 mg/dl		
Hb	8.1 g/dl	CRP	3.01 mg/dl		
PLT	31×10^3 / μ l				

Table 2 Bone marrow examination

Smear	Flow Cytometry	Chromosome:
NCC	359,000 / μ l	CD13 80.4 %
MgK	6 / μ l	CD33 54.9 %
Blast	91.2 %	HLA-DR 53.2 %
Promyelo	0 %	MPO 42.4 %
Myelo	0.2 %	CD14 7.8 %
Meta	0.4 %	CD3 1.1 %
Stab	0.8 %	CD10 1.3 %
Seg	1.6 %	CD19 26.3 %
Mono	0 %	CD20 1.9 %
Eosino	0 %	CyCD22 14.6 %
Baso	0.2 %	CD79a 24.8 %
Lymph	2 %	
Plasma	1.6 %	
Erythro	1.6 %	

Genetic:
major bcr-abl 1.2×10^5 copy/ μ gRNA

Neutrophil BCR-ABL FISH (peripheral blood):
lobulated nuclei 98%, Circular nucleus 90%

のフォローアップでHBVDNAは当初は陰性だったが、HBs抗原・HBVDNAが輸血6カ月後に陽性化した症例を経験したため報告する。

症 例

患者は65歳男性で、既往歴に肺がん(2009年左肺がん手術、2019年右肺がん手術、がん薬物療法なし)、糖尿病、高血圧、高尿酸血症があった。糖尿病のため近医受診中で、3カ月おきに定期的な採血検査を受けていたが血球の異常は指摘されていなかった。2021年7月に白血球増多・貧血・血小板減少を指摘され、急性白血病疑いで当院に紹介となった。入院時検査所見をTable 1、骨髄検査所見をTable 2に示す。輸血前の入院時血液検査では、HBs抗原0.0IU/ml(CLIA法)・HBs抗体0.0mIU/ml(CLIA法)・HBc抗体0.1S/CO(CLEIA法)と陰性だった。骨髄検査ではフィラデルフィア染色体陽性急性骨髄性白血病(Philadelphia-positive acute myeloid leukemia, Ph(+)) AML)、混合表現型急性白血病、慢性骨髄性白血病骨髄性急性転化との鑑別が問題となった。骨髄像で形態学的に2系統の芽球は認めずフローサイトメトリー(Flow Cytometry, FCM)検

査でMPO陽性の細胞集団を認めた一方、WHO分類2017におけるT細胞系、B細胞系を示唆するFCM所見認めず、混合表現型急性白血病は否定的であった⁶⁾。本例はt(9;22)(q34.1;q11.2)を含む染色体異常が検出され、慢性骨髄性白血病骨髄性急性転化との厳密な否定は困難なもの、先行する血球異常がなかった点、白血球末梢血分画で好塩基球が2%以下であった点、高度な脾腫を認めなかった点などから、Ph(+)) AMLであると診断した⁷⁾。入院時に肺胞出血を併発しており、赤血球・血小板・新鮮凍結血漿輸血を頻繁に行った。臨床経過をFig.1に示す。Ph(+)) AMLに対して、入院後第8病日にイマチニブを400mg/日と少量で開始し、第15病日に有害事象がないことを確認して600mg/日へ増量した。第58病日に血液学的完全寛解を達成した。第67病日からイマチニブに加えダウノルビシンとシタラビンを併用した地固め療法を開始した。その後発症した発熱性好中球減少症に対してタゾバクタム/ピペラシリンを第84病日より投与していたが、血液培養で α -streptococcus, Staphylococcus epidermidisの複数菌による菌血症の診断となり、第85病日にバンコマイシンを追加したところ薬剤性間質性腎炎を発症した。

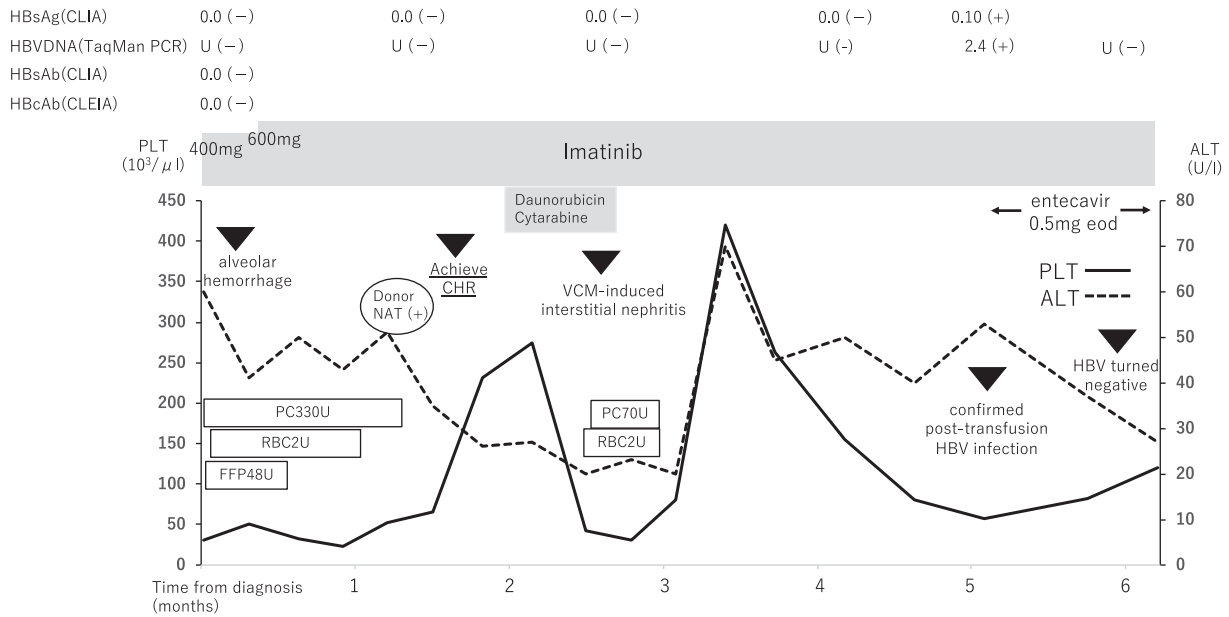


Fig. 1 Clinical course of the patient.

The figure shows the treatment process for leukemia, and the post-transfusion HBV infection from onset to intervention using entecavir. HBV: hepatitis B virus, U: undetectable, PLT: platelet, ALT: alanine aminotransferase, PC: platelet concentrate, RBC: red blood cell, FFP: fresh frozen plasma, NAT: nucleic acid amplification test, CHR: complete hematologic response, VCM: vancomycin, eod: every other day

腎炎改善後も血清 Cr 値 1.5~1.6mg/dl 前後の腎機能低下が残存したため、それ以降はイマチニブ単剤によるがん薬物療法を継続する方針となった。

第 40 病日に、第 3 病日に輸血された血小板製剤により患者に HBV 感染する可能性があるとして日本赤十字社から連絡があった。同製剤は献血検体のスクリーニングとしての 4 価 NAT が陰性であったため輸血された。当該製剤の献血者が約 2 週間後に献血した際に NAT 陽性となったが、追加の検査で HBVDNA が陰性であったため、遡及調査の対象とならなかった。しかし献血者は 1 カ月後の再献血時にも再度 NAT が陽性であり、この際は HBVDNA が陽性となった。HBV 感染ウィンドウ期に採取された血液製剤を使用したと考えられ、この時点で患者は日本赤十字社による遡及調査の対象となった。献血者が HBV 感染したことを受けて第 44 病日から HBs 抗原と HBVDNA のフォローアップが開始された。第 44 病日、第 84 病日、第 129 病日の HBVDNA (TaqMan PCR 法) は検出感度未満であったが、第 149 病日に HBs 抗原 0.1IU/ml (CLIA 法)、第 156 病日に日本赤十字社からの報告で HBVDNA 陽性化 (TaqMan PCR 法) を確認。第 163 病日の院内測定で HBVDNA では 2.4LogIU/ml (TaqMan PCR 法) であった。患者と献血者 HBV の DNA (α 領域及び CP/Pre 領域) の塩基配列を確認したところ全て一致し、輸血による HBV 感染と判明した (Fig. 2)。HBV の遺伝子型としては Genotype : B2, subtype : adw が検出された。第 163 病日よ

り先制攻撃的にエンテカビルの投与を開始した。エンテカビルは、腎機能低下あり 24hrCCr 38.1ml/min であったため 0.5mg の隔日投与とした。早期に抗ウイルス薬を開始したため、HBVDNA 陽性化時の第 156 病日時点で AST 39U/l, ALT 53U/l で、経過中に ALT >200 U/l を超える上昇はなく明らかな急性肝炎は発症せず、エンテカビルの継続投与を行っている。第 191 病日には HBVDNA (TaqMan PCR 法) が検出感度未満となったことを確認した。第 669 病日現在、HBs 抗原 0.07IU/ml (CLIA 法) だが、HBVDNA (TaqMan PCR 法) は検出感度未満を維持している。

考 察

HBV 感染ウィンドウ期の血小板製剤が輸血されたため、献血者が HBV 感染したことが判明した後は患者の HBs 抗原と HBVDNA を定期的に検査し、早期に HBV 陽性化を確認して、エンテカビルによる治療介入を行い、HBVDNA が陰性化した 1 例を経験した。本例は入院時の HBs 抗体、HBc 抗体が陰性で HBV 既感染後の再活性化は否定的であり、DNA 塩基配列の一致から輸血による新規の HBV 感染により HBV 感染後の増殖をきたしたと考えられた。現状の 4 価 NAT、NAT 陽性時に HBVDNA 検査を追加して献血製剤の感染有無を確認する手法では、本例のように HBV 感染ウィンドウ期に該当する献血製剤が存在し、受血者への HBV 感染を全て防ぐのは困難である。HBV は劇症化をきたすと

	1699	Core Promoter	
Patient	1: AGGCATACIT CAAAGACTGT GTGTTTAATG AGTGGGAGGA GTTGGGGGAG GAGATTAGGT TAAAGGTCTT TGTA CTAGGA GGCTGTAGGC ATAAATTGGT		100
Donor	1:		100
Control	1:C.....C.....C.....		100
	PreC start	Hot spot	
Patient	101: GTGTTGACCA GCACCATGCA ACTTTTTGAC GTCTGCCTAA TCATCTCATG TTCATGTCTT ACTGTTCAAG CCTCCAAGCT GTGCCTGGG TGGCTTTGGG		200
Donor	101:		200
Control	101: C.....		200
	C start	1921	
Patient	201: GGATGGACAT TGACCCGTAT AAA	223	
Donor	201:	223	
Control	201:	223	

Fig. 2 Comparison of HBVDNA sequence between donor and patient.

Patient and donor had the same sequence, which differed to the Control. DNA (alpha and CP/Pre regions) sequences of the patient and donor HBV were confirmed to be identical, indicating HBV infection due to blood transfusion.

Table 3 Comparison of HBV positive patients after blood transfusion

Patient	Disease	Age	Sex	Period to find HBVDNA (+) from transfusion	Period to find HBsAg (+) from transfusion	Outcome
1	Acute myeloid leukemia	Seventies	Female	12 weeks	13 weeks	Recovered
2	Myelodysplastic syndrome	Seventies	Male	6 weeks	N/A	Unrecovered
3	Lymphoma/Sarcoidosis	Sixties	Male	11 weeks	N/A	Unrecovered
4	Acute myeloid leukemia	Seventies	Female	23 weeks	38 weeks	Unrecovered
5	Acute myeloid leukemia	Thirties	Male	7 weeks	7 weeks	N/A
6 (this case)	Acute myeloid leukemia	Sixties	Male	23 weeks	22 weeks	Recovered

HBV: hepatitis B virus, N/A: not applicable

多臓器不全に至ることがある。輸血後 HBV 感染においても劇症化した症例が近年でも報告されており、死亡の転帰に至っている⁸⁾。よって日本赤十字社と連携をすることで輸血後 HBV 感染を早期発見して、先制攻撃的に治療することが重要である。輸血後 HBV 感染について具体的な薬剤推奨はないが、HBV 再活性化対策ではエンテカビルとテノホビルが抗ウイルス効果・耐性 HBV 出現率の低さから推奨薬と位置づけられている⁹⁾。今回は献血者が HBV 感染したことが判明して輸血による HBV 感染の可能性があると発覚してから、3~6 週の間隔で患者の HBs 抗原・HBVDNA を測定しており、HBs 抗原・HBVDNA が陽性化した段階で早期にエンテカビルの介入を行って、肝炎発症を阻止できた。

本例は献血者が繰り返し献血したことを契機に、献血者の HBV 感染が確認された。そのため患者への感染可能性を把握できたことで、輸血 6 週後と早期の段階から患者への HBV 感染の有無を、綿密にフォローアップすることができた。しかし輸血 19 週後までは HBs 抗原・HBVDNA はともに陰性だったが、輸血 6 カ月後となった 22 週で HBs 抗原、23 週で HBVDNA の陽性化を確認した。以前の輸血後肝炎に関する報告でも、

HBVDNA の陽性化に輸血後 12 週、HBs 抗原の陽性化には輸血後 20 週の期間を要している¹⁰⁾。日本輸血・細胞治療学会は、輸血後感染症検査の実施を考慮する際に輸血 2~3 カ月後以降に抗原/抗体検査を行うことを提案しているが、いつまで実施すればよいかは明らかでない。本例より、少なくとも輸血後半年前後は HBV 感染に留意する必要があることが示唆された。

また日本輸血・細胞治療学会は、現状では輸血後感染症検査を全例に推奨はしていない。一方で病原体の感染が患者に大きな影響をもたらすと考えられる以下の場合、1) 基礎疾患や治療で免疫抑制状態の患者、2) 現在の病態の重篤度・緊急度から輸血後感染症が成立した場合に取り得る治療方法が限定されたり変更される可能性がある患者、に輸血後感染症検査の実施を考慮することを提案している。日本国内において 2020 年からの過去 5 年間に遡り調査によって判明した輸血後の HBV 感染は、いずれも Table 3 に示した通り基礎疾患は造血器腫瘍である^{11)~15)}。本例も造血器腫瘍を基礎疾患として持ち、免疫抑制状態を促すがん薬物療法が継続されており、輸血後 HBV 感染により急性肝炎発症した際は治療が難しくなる可能性があったが、早期

に輸血後HBV感染を診断し治療することでPh(+)AMLの治療を継続することができた。造血器腫瘍で積極的ながん薬物療法を行っている際は、免疫抑制・病態の重篤度・緊急度の観点から、輸血後肝炎が発症した際の患者への影響をふまえ、輸血後の感染症検査は積極的に考慮してもよいと考えられた。

まとめ

HBV感染ウィンドウ期の献血検体により、輸血6カ月後に患者のHBs抗原・HBVDNAが陽性化した。先制攻撃的にエンテカビルによる治療介入を行い急性肝炎の発症を回避した症例を経験した。輸血後のHBV感染は、献血者がHBV感染したことが判明した場合に輸血3カ月後以降もHBs抗原・HBVDNAを用いたフォローアップが必要であることが示唆された。また造血器腫瘍で積極的ながん薬物療法を行っている際は、輸血後肝炎が患者に大きな影響をもたらす可能性を考え、輸血後の感染症検査は積極的に考慮してよいと考えられた。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 片山 透：班長報告，厚生省輸血後肝炎研究班報告書，1985.
- 2) 牧野茂義：輸血白書. 臨床血液, 51 : 1630—1640, 2010.
- 3) 日本赤十字社ホームページ：輸血用血液製剤の安全対策の導入効果と輸血によるHBV, HCV及びHIV感染のリスク.
https://www.jrc.or.jp/mr/news/pdf/yuketsuj_1804-159c.pdf (2023年10月現在).
- 4) 厚生労働省ホームページ：日本赤十字社におけるHEV NATスクリーニング導入後の状況について.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000846772.pdf> (2023年10月現在).
- 5) 芦田隆司：今さら聞けない輸血のABC. 臨床血液, 59 : 2343—2348, 2018.
- 6) Swerdlow SH, Campo E, Harris N, et al: WHO Classification of Tumours of Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms, Revised 4th edition, IARC, Lyon, 2017.
- 7) Neuendorff N. R, Burmeister T, Dörken B, et al: BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. Ann Hematol, 95: 1211—1221, 2016.
- 8) 山田千亜希, 藤原晴美, 渡邊弘子, 他：輸血後劇症肝炎の経験から得られた感染症検査の改善点と課題. 日本輸血細胞治療学会誌, 59 : 67—72, 2013.
- 9) B型肝炎治療ガイドライン第4版, 日本肝臓学会, 2022, 36—37.
- 10) 田守昭博, 藤野恵三, 尾嶋成子, 他：週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. 日本輸血細胞治療学会誌, 54 : 393—397, 2008.
- 11) 日本赤十字社血液事業本部技術部学術情報課. 輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症例—2020年一. 2109-174.
- 12) 日本赤十字社血液事業本部技術部学術情報課. 輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症例—2016年一. 1707-154.
- 13) 日本赤十字社血液事業本部技術部学術情報課. 輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症例—2017年一. 1807-161.
- 14) 日本赤十字社血液事業本部技術部学術情報課. 輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症例—2018年一. 1907-167.
- 15) 日本赤十字社血液事業本部技術部学術情報課. 輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症例—2019年一. 2009-171.

A PATIENT WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA WHO BECAME HB ANTIGEN- AND HBV-POSITIVE SIX MONTHS AFTER PLATELET TRANSFUSION: A CASE REPORT

Masaharu Kawashima¹⁾²⁾, Tadahiro Gunji¹⁾²⁾, Rie Ohba¹⁾²⁾, Atsushi Katsube¹⁾²⁾, Kurumi Tsukamoto¹⁾²⁾, Kei Hirano¹⁾²⁾, Yuko Shiota¹⁾²⁾, Noriko Usui¹⁾²⁾, Kenichiro Ishii³⁾, Nobuaki Dobashi¹⁾²⁾ and Shingo Yano²⁾

¹⁾Division of Clinical Oncology and Hematology, The Jikei University Daisan Hospital

²⁾Division of Clinical Oncology and Hematology, The Jikei University School of Medicine

³⁾Central Clinical Laboratory, The Jikei University Daisan Hospital

Abstract:

A 65-year-old male patient was admitted to the Jikei Daisan Hospital due to leukocytosis, anemia, and thrombocytopenia. He was diagnosed as having Philadelphia-positive acute myeloid leukemia. He was negative for hepatitis B surface antigen (HBsAg), HBs antibody, and HB core antibody before transfusion. On day 3 of hospitalization, he was transfused with platelets. The transfusion product was confirmed negative on the quadrivalent nucleic acid amplification test (NAT), conducted as pre-transfusion screening. The donor was positive for NAT two weeks later at the time of re-donation, but retrospective survey was not done due to a negative result for additional hepatitis B virus (HBV) DNA. However, the donor was found positive for HBVDNA one month after re-donation. Case review revealed that the patient had received the product, which had been collected during the window period. Monitoring for both HBsAg and HBVDNA every three to six weeks was required. Although HBVDNA was negative on day 44, 84, and 129 after hospitalization, he became positive for HBsAg and HBVDNA six months after transfusion, on day 149. HBVDNA sequence between the patient and donor were matched, confirming post-transfusion HBV infection. Preemptive therapy with entecavir prevented the development of acute hepatitis, and his HBVDNA status became negative.

Keywords:

hepatitis B virus, nucleic acid amplification test, window period, post-transfusion hepatitis B virus infection