
原 著

同種造血幹細胞移植後のHBV再活性化の単施設後方視的検討

大浦雅博¹⁾, 賀川久美子¹⁾, 曾我部公子²⁾, 藤井志朗¹⁾, 中村信元²⁾,
三木浩和³⁾, 田中宏典⁴⁾, 田中貴大⁴⁾, 友成哲⁴⁾, 高山哲治⁴⁾,
原田武志¹⁾, 安倍正博²⁾

¹⁾徳島大学病院血液内科

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野

³⁾徳島大学病院輸血・細胞治療部

⁴⁾徳島大学病院消化器内科

(令和元年9月10日受付) (令和元年10月4日受理)

B型肝炎ウイルス(HBV)による肝炎は、HBVの増殖とHBV感染肝細胞に対するリンパ球による免疫反応が病態の主体であり、化学療法や免疫抑制療法時には、HBV再活性化によるB型肝炎の発症が問題となる。血液疾患に対する同種造血幹細胞移植療法(allo-HSCT)後は、化学療法後で、且つHBV未感作状態を含む高度な免疫抑制状態を誘導し、より一層の注意を要する。そこで、HBVキャリアおよび既往感染患者に対する移植後HBVのモニタリング方法を構築する目的で、当院におけるallo-HSCT後のHBV再活性化を後方視的に検討した。対象となった7例のうち3例にHBV再活性化を認め、再活性化までの中央期間は20ヵ月と移植後晩期であった。いずれも核酸アナログを投与していたが、1例は耐性ウイルスの出現、他2例は移植後免疫抑制療法の終了後に、核酸アナログの服薬アドヒアランス低下などによるHBV再活性化を認めた。移植後晩期では、免疫再構築およびHBV再活性化の評価、服薬管理が必要である。

B型肝炎ウイルス(HBV)感染患者に化学療法や免疫抑制療法を行うと、HBVの増殖(HBV再活性化)が起こり、劇症化を含む肝炎の発症に繋がる。また、B型肝炎の一部は慢性肝炎や肝硬変、肝癌への進展も起こるため、長期的な管理が必要である。そのため、該当する

患者においては、「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」¹⁾に沿った対応が推奨されている。

近年、血液疾患に対する同種造血幹細胞移植療法(allogenic hematopoietic stem cell transplantation: allo-HSCT)は、移植ソースの多様化、移植に先行して実施される一連の化学療法や放射線治療などの移植前処置や支持療法の発達により適応拡大を見せている。Allo-HSCT後の長期生存例においては、晩期毒性として慢性移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD)や感染症、二次発がんなどが問題となる。B型肝炎の病態は、HBVの増殖とHBV感染肝細胞に対するリンパ球による免疫反応が主体と考えられる。強力な化学療法と免疫抑制療法を併用するallo-HSCT後では、HBV未感作を含む免疫不全状態が誘導され、通常の化学療法あるいは免疫抑制療法よりもHBV再活性化のリスクが高く、劇症化や慢性化への移行に注意を払う必要がある。実際、allo-HSCT後のHBVキャリアや既往感染者では、HBs抗原陽性のHBVキャリアで50%以上、既往感染者でも14-20%と高率にHBV再活性化によるB型肝炎を発症すると報告されている^{2,3)}。

一般的に本邦では、allo-HSCT後も通常のB型肝炎対策ガイドラインに沿った対応が行われているが、allo-HSCTに特化した明確な指針は未だ示されておらず、移

植後HBVの適正なモニタリング方法を構築する目的で、当院における当該患者のallo-HSCT後のHBV再活性化を後方視的に検討した。

目 的

当院における、HBVキャリアと既往感染患者のallo-HSCT後のHBV再活性化の状況および経過について後方視的に検討する。

方 法

2000年1月から2017年9月までに、徳島大学病院でallo-HSCTを施行した192例から、移植前にHBVキャリアもしくは既往感染と診断され、移植後1年以上生存した症例を抽出し、HBV各種抗原抗体、HBV-DNA量の推移について後方視的に検討した。allo-HSCT前のHBV感染のスクリーニングは、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¹⁾に準じて行った。移植後のHBV-DNA量のフォローアップは、免疫抑制薬中止までは免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン¹⁾に準じ1ヵ月に1回、免疫抑制剤中止後は外来受診毎に行い、各種抗原抗体のフォロー

アップは3-4ヵ月毎に行った。なお、本検討では、HBV再活性化を造血細胞移植ガイドライン⁴⁾の定義に従い、①HBs抗原陽性のHBVキャリアではベースラインのHBV-DNAが検出感度未満の場合は2LogIU/mlへの増加、HBV-DNA陽性の場合はHBV-DNAのベースラインから2Log以上の増加、②HBs抗原陰性、HBV-DNA陽性のHBVキャリアではHBV-DNAのベースラインからの2Log以上の増加、③既往感染例の場合、HBs抗原の陽性化もしくは、HBV-DNAの検出感度以上(1.3LogIU/ml以上)への増加と定義した。本後方視学的検討は徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会での承認下で行った。

結 果

192例のうち、HBVキャリアまたは既往感染者の対象症例は全7例であり(表1)、うち男性6例、女性1例、年齢中央値は57歳(47-65歳)であった。移植ソースは非血縁者間骨髄(unrelated-bone marrow:UR-BM)が5例、血縁者間末梢血幹細胞(related-peripheral blood stem cell:R-PBSC)が2例であり、移植前処置は骨髄破壊の前処置(myeloablative conditioning:MAC)が4例、強度減弱前処置(reduced-intensity conditioning:RIC)

表1 患者背景

症例	年齢	性別	病名	移植ソース	移植前処置	免疫抑制	免疫抑制 中止 (ヵ月日)	転帰	観察期間 (ヵ月)
1	50	M	AML(M5)	R-PBSC	MAC	CsA + sMTX (慢性肺GVHDに 対し Tac)	46	死亡 (肺GVHD, 慢性心 不全増悪)	72
2	54	M	T-ALL	R-PBSC	MAC	CsA + sMTX	中止できず	死亡 (原病再発)	17
3	62	M	FL	UR-BM	RIC	Tac + sMTX	8	生存	108
4	57	M	AML(M2)	UR-BM	MAC	Tac + sMTX	8	生存	91
5	47	F	Ph-ALL	UR-BM	MAC	Tac + sMTX	12	生存	82
6	65	M	MDS-EB-2	UR-BM	RIC	Tac + sMTX	9	生存	76
7	64	M	MDS-EB-2	UR-BM	RIC	Tac + sMTX	中止できず	生存	40

M: male, F: female, AML: acute myeloid leukemia, T-ALL: T-acute lymphocytic leukemia, FL: follicular lymphoma, Ph-ALL: Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia, MDS-EB: myelodysplasia syndrome-existence of blast, R-PBSC: related-peripheral blood stem cell transplantation, UR-BM: unrelated-bone marrow transplantation, MAC: myeloablative conditioning, RIC: reduced intensity conditioning, CsA: cyclosporin A, Tac: tacrolimus, sMTX: short term methotrexate, NA: not available, GVHD: graft-versus-host disease

が3例であった。免疫抑制剤の減量、中止は造血細胞移植学会ガイドラインに準じて行った⁵⁾。観察期間中央値は76ヵ月(17-108ヵ月)であり、観察期間中の転帰は生存が5例、死亡が2例であった。2例の死因はそれぞれ、慢性心不全の増悪と肺GVHDの合併、原病の中樞神経再発であり、HBV肝炎による死亡は認めなかった。

各症例のHBV感染状態および再活性化の状況を表2に示す。HBs抗原陽性キャリアが2例、既往感染例が5例であり、いずれの症例も移植前のHBV-DNAは検出感度以下であった。HBs抗体が陽性であった既往感染例4例(症例2-5)は、それぞれ移植5ヵ月(症例2)、18ヵ月(症例3)、23ヵ月(症例4)、31ヵ月後(症例5)にHBs抗体の陰性化を認めた。死亡した1例を除き、慢性GVHDは認められない、もしくは限局型でコントロール良好であったため、HBs抗体陰性化の10ヵ月以上前に免疫抑制薬は中止されていた。7例全例で移植前から核酸アナログ(nucleoside analogue: NUC)が投与されており、症例1でラミブジン(lamivudine: LAM)が投与、その他の症例はエンテカビル(entecavir: ETV)が投与されていた。また、移植ドナーのHBV関連検査は5例でHBs抗体陰性、1例でHBc抗体およびHBe抗体陽性であり既往感染と考えられた。1例は不明であった。移植後、7例中3例(症例1, 5, 6)でHBV-DNAの検出あるいは増加が確認でき、HBV再活性化と診断した。

Allo-HSCTから再活性化までの期間はそれぞれ16, 79, 20ヵ月であった。

症例1は移植前からLAMを投与されていたが、HBs抗原は移植前から移植後まで持続的に陽性であった(図1)。移植後14ヵ月頃から肝障害が出現し、移植後16ヵ月でHBV-DNAの増加およびLAM耐性株の出現を確認し、LAM耐性HBVの再活性化と診断した。アデホビル(adefovir: ADV)の追加でHBV-DNAは検出感度以下となった。

症例5は移植前からETVを投与していた(図2)。移植後31ヵ月でHBs抗体が陰性化し、その後も陰性で経過していた。ETVの内服が不規則となり、移植後79ヵ月で肝障害が出現し、HBV-DNAの検出(reverse seroconversion)を認め、HBVの再活性化と診断した。テノホビルアラフェナミド(tenofovir alafenamide: TAF)を追加後、HBV-DNAは検出感度以下となり肝障害は改善した。HBs抗体も再度陽性となった。

症例6は移植前からETVの内服を行っていたが、服薬中断後にHBV-DNAを検出し、HBV再活性化と急性肝炎を発症した(図3)。PT活性%は31%まで低下したが肝性脳症は見られず、劇症肝炎には進展しなかった。ETV再開で肝炎は改善し、HBV-DNAは検出感度以下となった。

表2 HBV感染状態と再活性化の状況

症例	移植前 HBs抗原	HBs抗体 [IU/L] 移植前-後	HBc抗体 [IU/L] 移植前-後	キャリア/ 既往感染	NUCs	再活性化	ドナー HBs抗体	再活性化まで の期間(ヵ月)	再活性化後の 治療
1	2000 C.O.I	陰性-陰性	96.7-NA	キャリア	LAM	あり	陰性 (HBc+)	16	ADV
2	陰性	67.7-陰性 (5ヵ月後陰性化)	95.7-95.4	既往感染	ETV	なし	陰性	(-)	
3	陰性	23.8-陰性 (18ヵ月後陰性化)	96.5-陰性	既往感染	ETV	なし	不明	(-)	
4	陰性	91.8-陰性 (23ヵ月後陰性化)	97.2-7.25	既往感染	ETV	なし	陰性	(-)	
5	陰性	448-陰性 (31ヵ月後陰性化)	7.0-陰性	既往感染	ETV	あり	陰性	79	ETV+TAF
6	>250 IU/ml	陰性-陰性	12.6-陰性	キャリア	ETV	あり	陰性	20	ETV
7	陰性	陰性-陰性	10.5-19.2	既往感染	ETV	なし	陰性	(-)	

NUCs: nucleoside analogs, LAM: lamivudine, ETV: entecavir, ADV: adefovir, TAF: tenofovir alafenamide, NA: not available

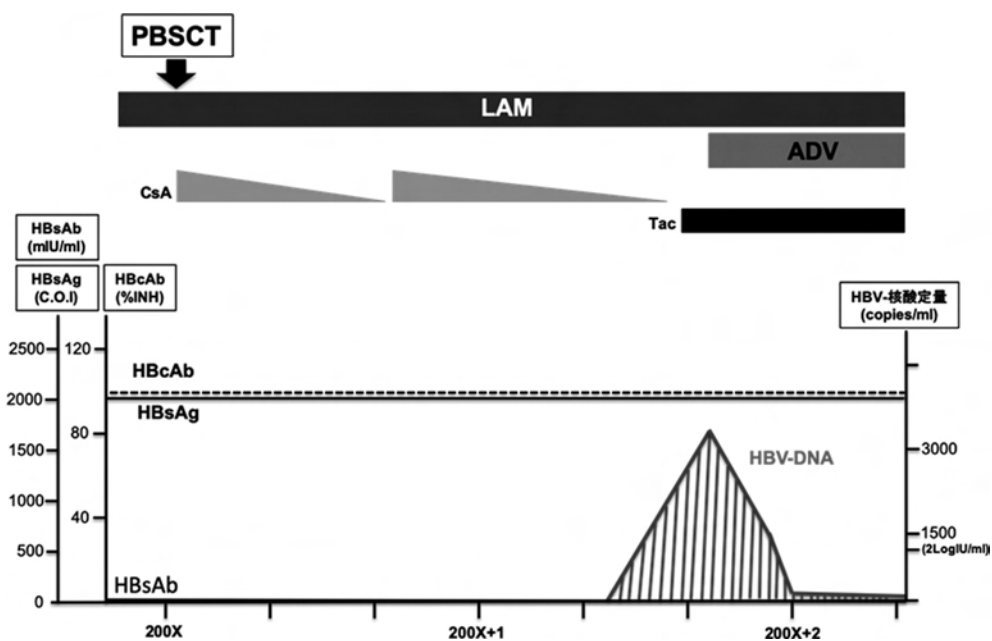


図1 症例1の移植後臨床経過
CsAは減量、中止した。慢性GVHD（皮膚、肺、肝臓）を発症したため再開。CsAは漸減したが、肺GVHDの再燃によりTacへ変更した。
PBST: peripheral blood stem cell transplantation, LAM: lamivudine, ADV: adefovir, CsA: cyclosporin A, Tac: tacrolimus, GVHD: graft-versus-host disease

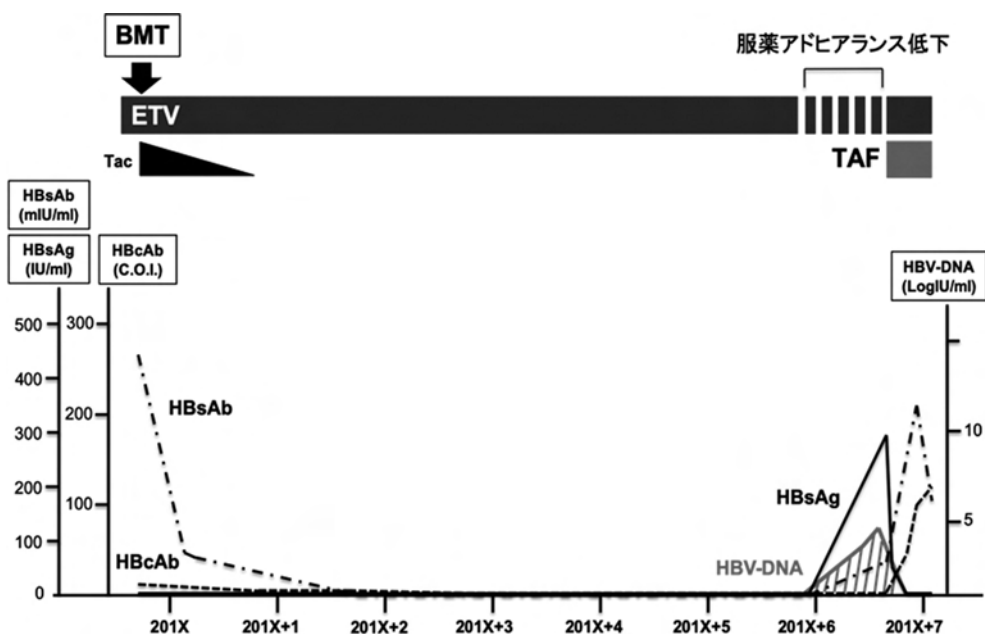


図2 症例5の移植後臨床経過
Tacは急性GVHDの軽快を確認しながら、週に5-10%程度を目安に減量、移植後9ヵ月で中止した。
BMT: bone marrow transplantation, Tac: tacrolimus, ETV: entecavir, TAF: tenofovir alafenamide, GVHD: graft-versus-host disease

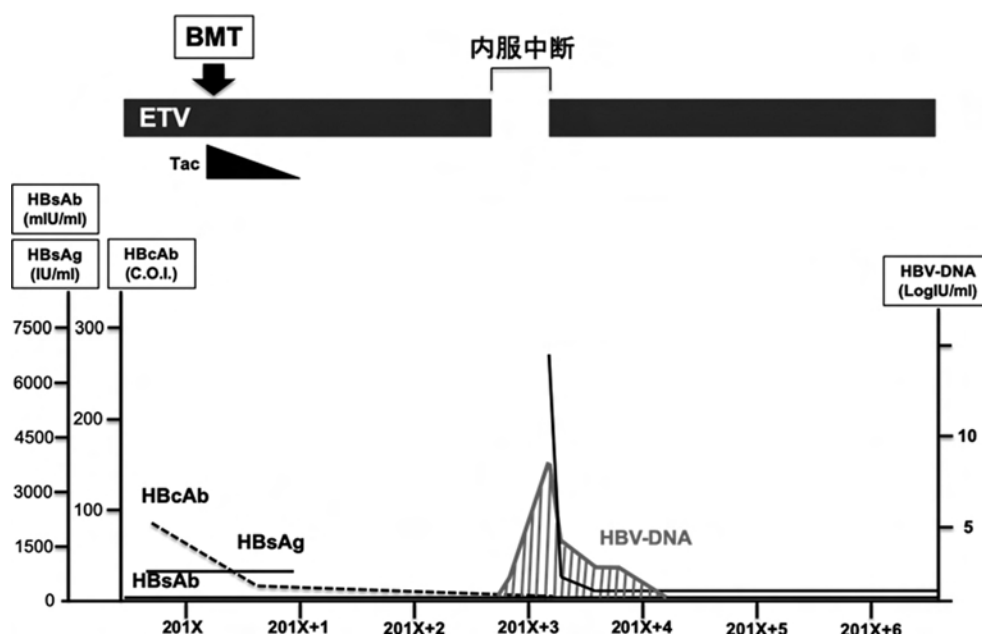


図3 症例6の移植後臨床経過

Tacは急性GVHDの軽快を確認しながら、週に5-10%程度を目安に減量、移植後12ヵ月で中止した。

BMT: bone marrow transplantation, Tac: tacrolimus, ETV: entecavir, GVHD: graft-versus-host disease

考 察

当院でallo-HSCTを施行したHBVキャリアもしくは既往感染患者7例について臨床経過を後方視的に検討した結果、中央期間20ヵ月(16-79ヵ月)の移植後晩期で核酸アナログの服薬中止あるいは耐性によるHBV再活性化を3例認めた。移植後からHBV再活性化までの中央値は19ヵ月との報告もあり⁶⁾、移植後晩期では原病とGVHDのみならず、HBVキャリアもしくは既往感染患者においてはHBV感染状態の定期的な確認が必要であると考えられた。今回再活性化を認めた症例のうち、症例1と症例6に関してはHBs抗原が移植前から持続的に陽性の状態であった。本邦多施設でのHBV再活性化の状況をまとめた報告では、HBs抗原陽性例でのNUC投与なしでの再活性化は100%であった⁷⁾。また、同報告で、HBs抗原陽性例ではNUCの中止に至った症例は認められなかった。本検討での症例6においても、NUCの内服中断後に再活性化を認めており、HBs抗原持続陽性例ではNUCの継続的な内服および服薬アドヒア

ランスの維持が重要と思われる。症例1は、ETV保険収載前からのLAM服用症例で、耐性ウイルスの出現による再活性化であり、allo-HSCTによるHBV再活性化への関与は不明である。LAMは耐性ウイルスの出現が高頻度にみられる薬剤であり⁸⁾、allo-HSCT後のNUC投与では、ガイドラインで推奨されている耐性誘導の少ないETVやテノホビル(tenofovir:TDF)、TAFの使用が望ましいと考えられる。

Allo-HSCT後はレシピエント由来形質細胞の減少に伴う抗体産生の減少から、HBs抗体は徐々に減少し、5年後には全例陰性化する報告もある⁹⁾。HBs抗体が陰性化した例では、HBVのreverse seroconversion(de novo B型肝炎)が晩期に起こることがあり、これはドナー由来の免疫再構築による、レシピエントHBV感染肝細胞に対する初感染免疫反応と考えられている⁴⁾。本検討の症例5のHBV再活性化は、ETVの服薬アドヒアランスの低下が原因であるが、reverse seroconversionを認めることからドナー免疫再構築が起こっていると考えられた。以上から、HBs抗体陽性例においては、HBV-DNAの

定期的なモニタリングのみならず、HBs 抗原や HBs 抗体を含めた抗体価の観察、T 細胞サブセットや免疫グロブリンを含むドナー由来免疫能の定期的な評価も重要であると考えられる。特に、免疫再構築が起こりやすい免疫抑制薬を中止した時期は reverse seroconversion の好発時期であり¹⁰⁾、免疫学的評価が重要と思われる。

HBV キャリアもしくは既往感染患者での allo-HSCT 後の HBV 再活性化の予防法として NUC 服用以外に、HBV ワクチン接種が挙げられる。海外において HBs 抗体陽性の既往感染レシピエントや未感染レシピエントに対して、HBV 再活性化の予防および家族内に HBV 感染者がいる場合の水平感染予防において有用性が期待されている¹¹⁾。本邦でも allo-HSCT 後の HBV 既往感染患者において、移植後ワクチンを接種した患者では HBV の再活性化を認めなかったが、ワクチン接種を行わなかった患者の 48% に再活性化が認められており¹²⁾、現在 HBV ワクチン接種は保険適応外であるが、造血細胞移植ガイドラインでは移植後 12 ヶ月以降でのワクチン接種が勧められている¹³⁾。NUC 服用による臓器障害や QoL の低下を防ぐだけでなく、医療費削減のためにもワクチン接種は有用と考えられ、ドナー由来免疫再構築のモニタリングを行いながら、適切な接種時期の確立が今後の検討課題である。

結 語

HBV キャリアもしくは既往感染患者における allo-HSCT 後晩期では、HBV の再活性化に十分注意する必要がある。移植後の HBV-DNA のモニタリングのみならず HBs 抗原/抗体の推移やドナー由来免疫再構築の評価を行いながら、NUC 投与の検討と服薬アドヒアランスの維持に留意する必要がある。

利益相反

本論文において開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編. B 型肝炎治療ガイドライン (第 3.1 版) 2019 年 3 月
- 2) Lau, G. K., Liang, R., Chiu, E. K., Lee, C. K., *et al.*: Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant.*, **19**: 795-9, 1997
- 3) Dhédin, N., Douvin, C., Kuentz, M., Saint Marc, M. F., *et al.*: Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation.* **66**: 616-9, 1998
- 4) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 肝炎. 2018 年 10 月
- 5) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 4 版). 2018 年 4 月
- 6) Yeo, W., Chan, P. K., Zhong, S., Ho, W. M., *et al.*: Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol.*, **62**: 299-307, 2000
- 7) Nakamoto, S., Kanda, T., Nakaseko, C., Sakaida, E., *et al.*: Reactivation of Hepatitis B Virus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in Japan: Efficacy of Nucleos(t)ide Analogues for Prevention and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, **15**: 21455-21467, 2014; doi: 10.3390/ijms151121455
- 8) Nishida, T., Kobashi, H., Fujioka, S., Fujio, K., *et al.*: A prospective and comparative cohort study on efficacy and drug resistance during long-term lamivudine treatment for various stages of chronic hepatitis B and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.*, **23**: 794-803, 2008
- 9) Onozawa, M., Hashino, S., Izumiyama, K., Kahata, K., *et al.*: Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infec-

- tion. *Transplantation*, **79** : 616-619, 2005
- 10) Kempinska, A., Kwak, E. J., Angel, J. B., Reactivation of hepatitis B infection following allogeneic bone marrow transplantation in a hepatitis B-immune patient : case report and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, **41** : 1277-82, 2005
 - 11) Idilman, R., Ustün, C., Karayalçın, S., Aktemel, A., *et al.* : Hepatitis B virus vaccination of recipients and donors of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Transplant*, **17**(5) : 438-43, 2003
 - 12) Takahata, M., Hashino, S., Onozawa, M., Shigematsu A, *et al.* : Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation : long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. *Transpl Infect Dis*, **16**(5) : 797-801, 2014
 - 13) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン 予防接種 (第3版). 2018年4月

Retrospective single-center analysis of HBV reactivation in patients with hematological malignancies after allogenic hematopoietic stem cell transplantation

Masahiro Oura¹⁾, Kumiko Kagawa¹⁾, Kimiko Sogabe²⁾, Shiro Fujii¹⁾, Shingen Nakamura²⁾, Hirokazu Miki³⁾, Hironori Tanaka⁴⁾, Takahiro Tanaka⁴⁾, Tetsu Tomonari⁴⁾, Tetsuji Takayama⁴⁾, Takeshi Harada¹⁾, and Masahiro Abe²⁾

¹⁾Department of Hematology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Gastroenterology and Oncology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Reactivation of hepatitis B has been recognized as a careful adverse event after chemotherapies or immunosuppressive therapies because chronic hepatitis B leads to carcinoma and/or liver cirrhosis. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) against hematological diseases induces severe immunosuppression including reconstitution of naïve donor immunity against HBV-infected hepatocytes and we therefore need to follow-up HBV testing for a long term. In order to establish how to follow-up HBV-infected patients with receiving allo-HSCT, we retrospectively studied HBV serological markers and HBV-DNA in the HBV-infected patients, who received allo-HSCT and followed-up more than 1 year in our single center. We detected 7 HBV-infected and allo-HSCT-received patients, and HBV reactivation was occurred in 3 patients with detecting HBV-DNA. No patients were died due to HBV reactivation. The HBV reactivation period after receiving allo-HSCT was 16, 20, 79 months, respectively. All the 3 patients received nucleoside analogues (NUCs); however, the appearance of viral mutation was occurred in one patient who received lamivudine and already detected HBs-Ag before allo-HSCT. The HBV reactivation was controlled with addition of adefovir. Others were due to discontinuation of entecavir, which reason was poor medication-adherence after stopping immunosuppressive therapies. These two patients received tenofovir alafenamide in addition or retreated with entecavir, respectively, leading to disappearing of HBV-DNA. HBs-Ab were disappeared in 31 months after allo-HSCT in one patient, and then the Ab was detected after occurring HBV reactivation, suggesting reconstitution of donor immunity. Taken together, our findings suggest that we need to follow-up immune-reconstitution and regularly evaluate HBV serological markers and HBV-DNA, in addition to maintain medication-adherence.

Key words : HBV reactivation, Allogenic hematopoietic stem cell transplantation, Hematological malignancies