

## 症例報告

骨髄移植後に B 型劇症肝炎を発症した  
急性骨髄性白血病の一例菊池 裕二, 尾崎 勝俊, 松山 智洋, 岡 智子,  
山本 千鶴, 森 政樹, 永井 正, 室井 一男,  
小澤 敬也

## 要 約

悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植後に二次性白血病を発症した40歳男性に対し、非血縁男性ドナーから同種骨髄移植を行った。移植前、患者は HBsAg (-), HBsAb (-), HBeAb (-), HCVAb (+), HCV-RNA (+) であった。移植後より肝機能障害が遷延し、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) が疑われたためタクロリムス (tacrolimus; FK506) 投与を行ったが改善せず、その後腹水貯留と下腿浮腫が増悪した。肝炎ウイルスの再検で HBsAg (+), HBeAb (+) が判明し、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) による劇症肝炎と診断した。保存検体における HBV-DNA は移植後61日以降のもので陽性であったが、輸血や移植ドナーからの感染は否定的であり、潜在性 HBV 感染の可能性が考えられた。移植後のウイルス性肝炎は、病理組織学的に肝 GVHD との鑑別が困難であり、移植後肝障害をみた場合には、臨床的に GVHD が疑われる場合でも常にウイルス性肝炎の可能性を念頭に置く必要がある。

(キーワード：潜在性 HBV 感染、劇症肝炎、同種骨髄移植、GVHD)

## 緒 言

悪性腫瘍を含む血液系疾患に用いられている造血幹細胞移植は強力な前処置による腫瘍細胞の根絶、枯渇した造血・免疫能の再建を目的とする根治的な置換療法であり、その適応患者は急速に増大している。しかしながら一定の治療関連死が減少せず、その原因究明が成績向上の為の急務である。移植合併症としては従来、皮疹や下痢・肝障害を特徴とする GVHD が重要視されていたが、移植の前処置 (全身放射線照射 (total body irradiation; TBI) やシクロホスファミド (cyclophosphamide; CY) などの大量化学療法) や GVHD 予防の為の免疫抑制剤 (シクロスポリン (cyclosporin A; CyA), FK506, メソトレキセート (methotrexate; MTX)) 投与に伴う医原性合併症 (治療関連毒性 (regimen

related toxicity; RRT) や血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) および日和見感染症) があり、それらを的確に鑑別することが最も重要であると考えられている。

特に造血幹細胞移植後の肝障害については、GVHD の他にウイルス性肝炎、肝中心静脈閉塞症 (veno-occlusive disease; VOD)、薬剤性肝障害、TMA など鑑別すべき病態が様々であるが、臨床経過あるいは病理組織学的所見においてもしばしば鑑別診断が困難である。

免疫抑制状態における B 型肝炎ウイルス再活性化は、HBsAg 陽性患者においてよく知られているが、近年 HBsAg 陰性、HBeAb ないし HBsAb 陽性の例においても起こることが報告されている。2009 年厚生労働省より「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策

のガイドライン」が発表され、HBcAb ないし HBsAb 陽性例では HBV DNA をモニタリングすべきとされている<sup>1)</sup>。

今回我々は、骨髄移植後に HBV 再活性化による B 型劇症肝炎を発症し、GVHD との鑑別診断が困難であった急性骨髄性白血病の一例を経験したので報告する。

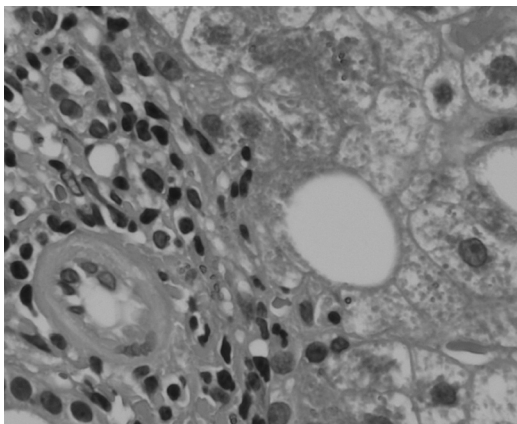
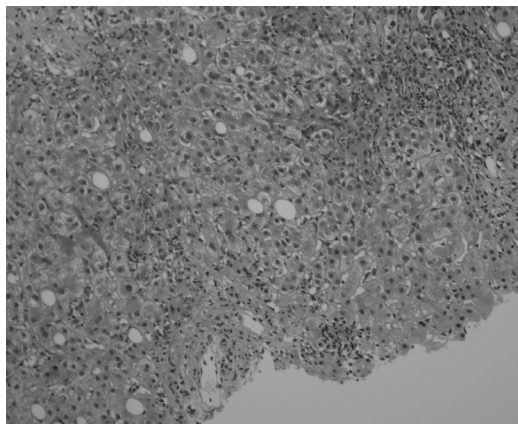
## 症 例

患者は30才時にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) を発症、化学療法及び放射線療法にて寛解となったが、38才時に再発し自家末梢血幹細胞移植を受けた。その後再び寛解状態となったが39才時に治療関連骨髄異形成症候群 (therapy-related myelodysplastic syndrome; t-MDS) (染色体7q-) を発症、翌年急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) に進展し、同年同種骨髄移植のため当科に紹介された。当科に転院し、メルファラン (melphalan; L-PAM) 180mg/m<sup>2</sup>, TBI 12Gy の前処置で、2005年4月8日非血縁男性ドナーから骨髄移植を行った。GVHD 予防はMTXとFK506で行った。移植後染色体異常は消失し、grade III (消化管) の急性GVHDを発症したがプレドニゾロン (prednisolone; PSL) で軽快した。移植前血清検査では、患者はHBsAg (-), HBsAb (-), HBcAb (-), HCVAb (+), HCV-RNA (+),

ドナーはHBsAg (-), HBsAb (-), HBcAb (-), HCVAb (-) を示し、患者はC型肝炎ウイルスキャリアー、ドナーは肝炎ウイルスなしと判断された。移植後より認めた肝機能障害が遷延したため、2005年9月に肝生検を施行。病理診断は肝GVHDの疑いであった (図1)。免疫抑制剤 (FK506) を継続したがその後も肝機能障害は改善せず、2006年3月腹部膨満と下腿浮腫が増悪し入院した。CTで肝の著明な萎縮を認め、肝炎ウイルスの再検でHBsAg (+), HBcAb (+) が判明。II度の肝性昏睡及びプロトロンビン時間延長 (32.9%) が認められ、HBVによる劇症肝炎と診断した (表1)。経過中HCV-RNA量の増加はみられなかった (表2)。保存検体のHBV-DNAを調べたところ、移植後61日以降の検体でHBV-DNA陽性であった (表3)。入院後ラミブジンの投与を行ったが肝機能不全は急速に進行し、2006年5月19日に死亡した (図2)。

移植前のHBVマーカーは全て陰性であったことから、移植後の感染の可能性が考えられた。患者はt-MDSのため骨髄移植前より輸血依存の状態であり、まず輸血製剤が感染経路として疑われた。日本赤十字社血液センターと共同して、骨髄移植前後 (2004年6月18日から2005年5月8日まで) に輸血された血液製剤 (赤血球37回、血小板16回) の献血者保存検体についてHBV-DNAを測定したが、全

図1 肝病理組織所見



門脈域の線維性拡大と単核細胞浸潤、中心静脈周囲のうっ血性肝細胞脱落、偽胆管増生を認め、肝GVHDに合致する所見であった。(左：100倍 右：400倍)

表1 入院時検査所見

WBC	2.9	x10 <sup>3</sup> /μl	TP	7.4	g/dl	HBsAg	> 2000.0	IU/ml (+)
Band	13.0	%	Alb	2.0	g/dl	HBsAb	(-)	
Seg	50.0	%	T-Bil	2.89	mg/dl	HBcAb	59.4%(+)	(>50.0)
Ly	27.0	%	AST	94	mU/ml	HCVAb	(+)	
Mono	10.0	%	ALT	44	mU/ml	HCV-RNA	2.0	Meq/ml
RBC	266	x10 <sup>3</sup> /μl	LDH	412	mU/ml			
Hb	10.6	g/dl	γ-GTP	45	mU/ml			
Hct	29.9	%	ChE	52	mU/ml			
Plt	6.8	x10 <sup>3</sup> /μl	BUN	19	mg/dl			
Ret.	22	%	Cr	0.74	mg/dl			
			UA	4.8	mg/dl			
PT	20.4	sec	Na	131	mmol/l			
PT%	32.9	%	K	4.2	mmol/l			
PT-INR	2.08		Cl	96	mmol/l			
APTT	40.8	sec	NH <sub>3</sub>	20	mmol/l			
Fib	63	mg/dl	CRP	0.64	mg/dl			

表2 HCV-RNA 量の推移

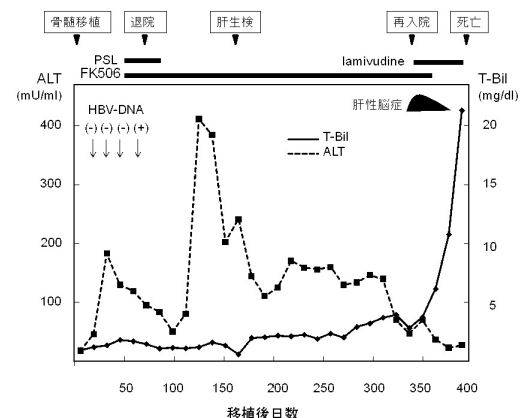
移植後日数	HCV-RNA (Meq/ml) (DNA プローブ法)
Day20 (2005/4/28)	3.1
Day45 (2005/5/23)	14
Day118 (2005/8/4)	6.1
Day147 (2005/9/2)	21
Day189 (2005/10/14)	58
Day217 (2005/11/11)	15
Day245 (2005/12/9)	26
Day273 (2006/1/6)	20
Day322 (2006/2/24)	8.3
Day343 (2006/3/17)	2.0

表3 保存検体における HBV-DNA 量及び IgM-HBc 抗体価

移植後日数	HBV-DNA (log copy/ml)	IgM-HBc Ab
Day3 (2005/4/11)	< 2.6 (-)	0.05 (-)
Day10 (2005/4/18)	< 2.6 (-)	0.05 (-)
Day17 (2005/4/25)	< 2.6 (-)	< 0.05 (-)
Day24 (2005/5/2)	< 2.6 (-)	< 0.05 (-)
Day31 (2005/5/9)	< 2.6 (-)	< 0.05 (-)
Day38 (2005/5/16)	< 2.6 (-)	< 0.05 (-)
Day45 (2005/5/23)	< 2.6 (-)	< 0.05 (-)
Day61 (2005/6/8)	3.3 (+)	< 0.05 (-)
Day166 (2005/9/21)	> 7.7 (+)	0.08 (+)
Day357 (2006/3/31)	> 7.7 (+)	0.23 (+)

移植後の保存検体の HBV-DNA (リアルタイム PCR) 及び IgM-HBc 抗体を調べたところ、移植後61日目以降の検体で HBV-DNA 陽性、166日目以降で IgM-HBc 抗体陽性であった。

図2 移植後経過



て陰性であった。従って輸血製剤からの HBV 感染は否定的であった。また移植ドナーについても HBsAg 陰性、HBsAb 陰性、HBcAb 陰性、HCVAb 陰性であり、感染源の可能性は極めて低いと考えられた。以上より骨髄移植後の HBV 感染は否定的であり、移植前から潜在性 HBV 感染があった可能性が考えられた。

考 察

B型あるいはC型肝炎ウイルスマーカー陽性患者においては、造血幹細胞移植後のウイルス再活性化が問題となる。HBsAg 陽性患者における移植後の致死性肝障害の発症頻度は12%と報告されており<sup>2)</sup>。HBV 再活性化に伴う肝炎発症の予防にラミブジン<sup>3)</sup>、ファムシクロビル<sup>4)</sup>などの抗ウイルス薬が有効であったと報告されている。HBsAb 陽性患者においても、造血幹細胞移植後に reverse seroconversion が比較的高率に起こり、HBV 再活性化によってしばしば致死的な経過をたどることがある<sup>5-7)</sup>ため注意が必要である。2009年厚生労働省より発表された「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドライン」によると、HBsAg 陰性であっても HBsAb あるいは HBcAb 陽性の場合には HBV-DNA のモニタリングを行い、HBV-DNA 陽性の場合にはエンテカビルを投与すべきとされている<sup>1)</sup>。一方 HCV 陽性患者においては、移植後に肝機能異常や慢性肝炎の発症頻度は増加するが、致死性肝障害の頻度は増加しないとされている<sup>8)</sup>。

潜在性 HBV 感染は、HBV 感染が存在するにもかかわらず HBsAg が陰性の状態と定義され<sup>9)</sup>、HBV の S 蛋白の変異<sup>10-15)</sup> やウイルス複製の阻害<sup>16-18)</sup> 等が原因と考えられている。Cacciola らは、HBsAg 陰性かつ HCVAb 陽性患者において 200 例中 66 例 (33%) で肝組織から HBV-DNA が検出されたのに対し、HBsAg 陰性かつ HCVAb 陰性患者では 66 例中 7 例 (14%) のみで HBV-DNA が検出されたことを報告している<sup>19)</sup>。すなわち、HCV 陽性患者において高率に潜在性 HBV 感染がみられると考えられ、これは HCV コア蛋白が HBV 複製を強力に阻害するためと考えられている<sup>19)</sup>。

本症例は移植前 HCVAb 及び HCV-RNA 陽性であった。移植後 HCV-RNA 量の定期的な検査を行ったが、ウイルス量の増加などは認められず、移植後の肝障害に HCV が関与している可能性は否定的であると考えられた。さらに肝生検でも GVHD に矛盾しない所見であったため、肝 GVHD として免疫抑制剤投与を継続した。後の検査で、移植後約 2 ヶ月の時点で HBV-DNA が陽性であったことが判明し、移植後に遷延した肝障害は B 型肝炎によるものと考えられた。肝の病理組織学的所見はウイルス性肝炎としても矛盾のないものであり、病理組織学的所見のみでは GVHD とウイルス性肝炎の鑑別が困難であったと思われる。患者は移植前から HCV 陽性であったが同時に潜在性 HBV 感染があり、移植後の免疫抑制状態によって HBV の再活性化が起こったものと考えられる。移植前の HBV マーカーは全て陰性であったが、移植後も定期的に、あるいは肝障害が増悪した時点で HBV マーカーを再検していれば、より早期に診断及び治療が可能であった。

本症例は、造血幹細胞移植後に肝障害をみた場合には、臨床的に GVHD が疑われる場合でも常にウイルス性肝炎の可能性を念頭に置く必要があることを示した。特に HCV 陽性患者においては、移植前の HBV マーカーが全て陰性であっても潜在性 HBV 感染の可能性があり、定期的な HBV マーカーの検査を行う必要があることが示された。

## 文 献

- 1) 坪内博仁, 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.
- 2) Strasser SI, McDonald GB: Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: a guide to patient and donor management. Blood 93: 1127-1136, 1999.
- 3) Lau GK, He ML, Fong DY et al.: Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogenic hematopoietic cell transplantation. Hepatology 36: 702-709, 2002.
- 4) Lau GK, Liang R, Wu PC et al.: Use of famciclovir to prevent HBV reactivation in HBsAg-positive recipients after allogenic bone marrow transplantation. J Hepatol 28: 359-368, 1998.
- 5) Iwai K, Tashima M, Ito M et al.: Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HBsAg-negative, HBsAb-positive recipient; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period. Bone Marrow Transplant 25: 105-108, 2000.
- 6) Sakamaki H, Sato Y, Mori SI et al.: Hepatitis B reactivation in a patient with chronic GVHD after allogenic peripheral blood stem cell transplantation. Int J Hematol 74: 342-346, 2001.
- 7) Kitano K, Kobayashi H, Hanamura M et al.: Fulminant hepatitis after allogenic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promoter region. Eur J Haematol 77: 255-258, 2006.
- 8) Ribas A, Gale RP: Should people with hepatitis C virus infection receive a bone marrow transplant? Bone Marrow Transplant 19: 97-99, 1997.
- 9) Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I et al.:

- Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 46: 160-170, 2007.
- 10) Wands JR, Fujita YK, Isselbacher KJ et al.: Identification and transmission of hepatitis B virus-related variant. *Proc Natl Acad Sci* 83: 6608-6612, 1986.
  - 11) Shafritz DA, Lieberman HM, Isselbacher KJ et al.: Monoclonal radioimmunoassay for hepatitis B surface antigen: demonstration of hepatitis B virus DNA or related sequences in serum and viral epitopes in immune complexes. *Proc Natl Acad Sci* 79: 5675-5679, 1982.
  - 12) Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F et al.: Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol* 68: 2671-76, 1994.
  - 13) Hou J, Karayiannis P, Waters J et al.: A unique insertion in the S gene of surface antigen-negative hepatitis B virus Chinese carriers. *Hepatology* 21: 273-278, 1995.
  - 14) Carman WF, Van Deursen FJ, Mimms LT et al.: The prevalence of surface antigen variants of hepatitis B virus in Papua New Guinea, South Africa and Sardinia. *Hepatology* 26: 1658-66, 1997.
  - 15) Kreuz C: Molecular, immunological and clinical properties of mutated hepatitis B viruses. *J Cell Mol Med* 6: 113-143, 2002.
  - 16) Chaudhuri V, Tayal R, Nayak B et al.: Occult hepatitis B virus infection in chronic liver disease full-length genome and analysis of mutant surface promoter. *Gastroenterology* 127: 1356-71, 2004.
  - 17) Hass M, Hannoun C, Kalinina T et al.: Functional analysis of hepatitis B virus reactivating in hepatitis B surface antigen-negative individuals. *Hepatology* 42: 93-103, 2005.
  - 18) Blum HE, Galun E, Liang TJ et al.: Naturally occurring missense mutation in the polymerase gene terminating hepatitis B virus replication. *J Virol* 65: 1836-1842, 1991.
  - 19) Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G et al.: Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 341: 22-26, 1999.

# Fulminant hepatitis after bone marrow transplantation due to reactivation of occult hepatitis B virus infection

Yuji Kikuchi, Katsutoshi Ozaki, Tomohiro Matsuyama, Satoko Oka,  
Chizuru Yamamoto, Masaki Mori, Tadashi Nagai, Kazuo Muroi,  
Keiya Ozawa

## Abstract

A 40-year-old man who developed secondary leukemia after autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) for non-Hodgkin lymphoma underwent allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) from a non-sibling donor. He received a conditioning regimen of melphalan (L-PAM, 180 mg/m<sup>2</sup>) and total body irradiation (12 Gy). A short course of methotrexate (MTX) and FK506 was given for prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD). Acute gut GVHD was well controlled by prednisolone (PSL). Before the BMT, the patient was negative for HBsAg, HBsAb, and HBcAb, and positive for HCVAb and HCV-RNA. After transplantation, liver dysfunction continued, and FK506 was administered because hepatic GVHD was suspected. However, the hepatic dysfunction did not improve, and the patient was re-admitted because of worsening abdominal distension and pedal edema. Re-evaluation of viral hepatitis status showed that the patient was positive for HBsAg and HBcAb, leading to a diagnosis of fulminant hepatitis due to HBV. The patient's stored blood samples were tested for HBV-DNA and were positive 61 days after the transplant, but infection from blood transfusion or transplanted bone marrow was considered unlikely. However, reactivation of occult HBV infection was thought possible. Viral hepatitis after transplantation is hard to distinguish histopathologically from hepatic GVHD. Therefore, whenever liver dysfunction occurs after transplantation, it is necessary to consider viral hepatitis, even when GVHD is suspected clinically.

(Key words: allogeneic bone marrow transplantation, fulminant hepatitis, GVHD, occult HBV infection)