

HBs 抗原陰性, HBc 抗体陽性, HBs 抗体陽性の 維持血液透析患者で B 型肝炎ウイルス再活性化を きたした 1 例

近藤麻紀子 末田伸一 種田絵美 田川美穂

A case report of hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B core antibody-positive,
hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patient

Makiko KONDO, Shinichi SUETA, Emi OIDA, and Miho TAGAWA

Department of Nephrology, Kyoto Katsura Hospital, Kyoto, Japan

要 旨

HBs 抗原陰性, HBc 抗体陽性の患者に化学療法や免疫抑制療法を行った際に B 型肝炎ウイルス (HBV) が再活性化したという報告は数多くあり, わが国では厚生労働省研究班により予防のガイドランが策定されている。今回われわれは, 免疫抑制療法を行っていない HBs 抗原陰性, HBc 抗体陽性, HBs 抗体陽性の血液透析患者での HBV 再活性化を経験した。症例は 85 歳女性, 腎硬化症による末期腎不全にて血液透析導入, 外来維持透析中であった。透析導入 1 年後, 6 カ月に 1 回の定期的肝炎サーベイランス検査を施行したところ, これまで HBs 抗原陰性, HBc 抗体陽性, HBs 抗体陽性であったが, HBs 抗原弱陽性 (titer 2.75 IU/mL), HBs 抗体陰性となっていた。AST 16 IU/L, ALT 12 IU/L と正常範囲値であったが, HBV DNA 5.9 log copies/mL を認めたため, HBV 再活性化と判断し隔離透析を実施した。

これまで, わが国で免疫抑制療法を行っていない血液透析患者での HBV 再活性化の報告はなく, そのため, 血液透析患者の HBV 再活性化に対するサーベイランス法や施設対応について定めたものがない。血液透析では多数の患者が同一空間で治療を受けており, また大量の血液を扱うため, HBV が血液感染するリスクが高い。本症例のように, HBs 抗原陰性, HBc 抗体陽性の血液透析患者においても HBV 再活性化する危険性があると認識することは重要であり, 再活性化のサーベイランス, 対象患者, 検査法, 検査頻度について, また, ベッド固定などの感染コントロール対策を適応するかどうかを検討する必要があると考える。

Reactivation of the hepatitis B virus (HBV) has been reported in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. We report a case of HBV reactivation in a patient negative for hepatitis B surface antigen (HBsAg), positive for hepatitis B core antibody (anti-HBc), and positive for hepatitis B surface antibody (anti-HBs), who was undergoing chronic maintenance hemodialysis without immunosuppressive therapy or chemotherapy. The patient was an 85-year-old woman with end-stage renal disease due to nephrosclerosis who had undergone maintenance hemodialysis for a year. She had been HBsAg-negative, anti-HBc- and anti-HBs-positive previously, but biannual routine surveillance for HBV showed positivity for HBsAg, negativity for anti-HBs, and posi-

tivity for HBV DNA (5.9 log copies/mL). She was asymptomatic, and transaminases were within normal limits. She was dialyzed in an isolated room with a dedicated staff member for the control of infection.

HBV is a blood-borne pathogen, which is highly infectious. Hemodialysis is a procedure associated with high risk for blood-borne infection. We should recognize the risk of reactivation of HBV in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients, and consider how to incorporate anti-HBc screening and infection control in isolated anti-HBc-positive hemodialysis patients in clinical practice.

Jpn J Nephrol 2015 ; 57 : 1363-1368.

Key words : hemodialysis, reactivation of hepatitis B virus, hepatitis B core antibody

緒 言

臓器移植や化学療法および免疫抑制療法中の B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化については、これまでいくつかの報告がなされており、HBs 抗原陽性患者だけでなく、HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性患者であっても HBV DNA の再増殖は起こる¹⁻⁵⁾。HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性例での HBV 再活性化率は化学療法で 1.0 ~ 2.7%、臓器移植や造血幹細胞移植では 14 ~ 20% に上ると報告されている⁴⁾。HBV 再活性化は移植片の生着率の低下および生存率の低下につながるだけではなく、初感染に比べ劇症化率と死亡率が高いことから^{3,4)}、わが国でも HBV 再活性化のサーベイランスおよび予防についてガイドラインが作成されている²⁾。

今回われわれは、HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性、HBs 抗体陽性の血液透析患者で免疫抑制療法を行っていないが HBV が再活性化した 1 例を経験した。血液透析患者は HBV 感染率が健常人に比して高く、HBc 抗体陽性率も高い⁶⁾。血液透析室という血液感染の機会が多い環境で、HBV 再活性化が起こると二次感染のリスクが高い。実際海外では、HBc 抗体単独陽性の血液透析患者における HBV の再活性化⁷⁻⁹⁾とその二次感染が報告されている。しかし、透析にかかわる学会の協力のもとに厚生労働省研究班が作成した透析医療における感染予防のためのガイドライン¹⁰⁾では、HBc 抗体単独陽性患者の隔離の必要性については特に述べられておらず、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) のガイドライン¹¹⁾でも HBc 抗体単独陽性患者の隔離は必要ないとされている。

化学療法や免疫抑制薬による治療を行っていない透析患者でも HBV 再活性化が起こりうるという事実を踏まえ、透析施設における HBc 抗体単独陽性患者のサーベイランスおよび隔離の必要性などについて検討が必要と考え、本症例を報告する。

症 例

患 者 : 85 歳, 女性

主 訴 : 無症状 (HBs 抗原陽転)

既往歴 : 無症候性心筋虚血 (83 歳時), 胆石症にて胆嚢摘出術 (60 代), 高血圧症, 慢性腎臓病 (80 歳で指摘), 下肢閉塞性動脈硬化症 (83 歳時), 肝炎の既往なし

輸血歴 : あり (83 歳, 85 歳時消化管出血, エリスロポエチン不応性貧血, 透析シャント狭窄のカテーテル治療時の出血に対して)

家族歴 : 特記事項なし (肝炎の家族歴なし)

現病歴 : 高血圧性腎硬化症による末期腎不全にて 1 年前に血液透析導入。シャント狭窄と閉塞性動脈硬化症でカテーテル治療を繰り返していたが, 長期入院はなく, 比較的安定して外来維持透析を施行できていた。6 カ月に 1 回の肝炎サーベイランスの定期検査を施行したところ, これまで陰性であった HBs 抗原が陽転していた。

現 症 : 血圧 129/61mmHg, 脈拍 80/分, SpO₂ 97% (room air), 体温 37°C, 身長 138.5cm, 体重 35.5kg, BMI 18.5, 意識清明, その他特記すべき理学的所見なし

HBs 抗原陽転化時検査成績 : WBC 4,160 / μ L (リンパ球 379 / μ L), RBC 319 $\times 10^4$ / μ L, Ht 31.8 %, Hb 10.6 g/dL, Plt 14.7 $\times 10^4$ / μ L, AST 16 IU/L, ALT 12 IU/L, LDH 269 IU/L, Alb 3.6 g/dL, T-cho 218 mg/dL, ChE 356 IU/L, CK 58 IU/L, Na 144 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 109 mEq/L, BUN 68 mg/dL, Cre 5.4 mg/dL, HIV 抗体陰性, HCV 抗体陰性, Kt/V 1.53, normalized protein catabolic rate (nPCR) 0.75g/kg/日

内服薬 : アゼルニジピン 16mg, バルサルタン 160mg, 塩酸チクロピジン 200mg, 硝酸イソソルビド 40mg, シロスタゾール 100mg, アスピリン 100mg, リマプロスト 15 μ g, ファモチジン 20mg, フラビン・アデニン・ジヌクレオチド 10mg, カルシトリオール 0.25 μ g。免疫を抑制するような薬は内服していなかった。

経 過 : Table 1 に B 型肝炎ウイルスマーカーおよび

Table 1. Time course of hepatitis B virus markers

		HBV DNA 5.9 log copies/mL genotype C				
		-22 months	-11 months	-6 months	0	+14 days
HBsAg	Titer (IU/mL)	0.01		0.02	2.75	15.51
	Qualitative	-	-	-	+/-	+
Anti-HBc	Titer	11.18		11.12	8.85	8.93
	Qualitative	+		+	+	+
Anti-HBs	Qualitative		+		-	
HBeAg	Qualitative				+	+
Anti-HBe	Qualitative				-	-
AST	IU/L	14	17	22	16	17
ALT	IU/L	10	10	21	12	15

*Time 0 indicates the time of HBV seroreversion.

Table 2. Results of questionnaires to dialysis facilities in Kyoto (Response from 43/77 facilities)

		No. of facilities
Measurement of anti-HBc		18
Frequency of measurements	Twice a year	8
	Once a year	5
	Only at the initiation of dialysis	2
	Others	3
Proportion of patients with anti-HBc		0~25% (average 8.5%)
Infection control measures for patients with anti-HBc	Standard precaution	9
	Isolation	5
	Isolation if HBV-DNA is positive	3

AST, ALT 値の推移を示す。HBs 抗原が弱陽転化し, HBs 抗体が陰性化しており, HBV DNA (genotype C) の増殖を認めた。既感染であるか初感染であるか不明であったため, 22 カ月前, 11 カ月前, 6 カ月前の輸血時保存血清で検査したところ HBc 抗体強陽性であった (Table 1)。HBV の再活性化と判断し, 直ちに透析室での個室隔離を行い, 担当スタッフのフェイスシールド付マスク, ガウン着用, 血液汚染ゴミの特別処理を開始した。また, 当院血液透析患者全員に HBV DNA 定量を施行し, 二次感染がないことを確認した。この患者では, HBV 再活性化前のデータと比べて AST, ALT 値は上昇しておらず, 抗ウイルス薬は投与せずに経過観察とした。2 カ月後に除脈, 心不全にて入院となった際, AST1,522 IU/L, ALT1,362 IU/L と上昇していた。うっ血肝も疑われたが, HBV DNA 7.9 log copies/mL とウイルス量が増加していたことから, 急性 B 型肝炎を否定できずエンテカビルの内服を開始。AST, ALT は正常化し退院となった。その 1 カ月後に敗血症にて死亡した。

追加データ

京都府下透析施設アンケート調査の結果

当院で維持透析患者 53 例 (全員 HBs 抗原陰性) の HBc 抗体検査を行ったところ, HBc 抗体陽性患者は 14 例 (26%) であった。京都府下の透析施設にアンケート調査を行ったところ, 77 施設中 43 施設より回答があった (Table 2)。そのうち HBc 抗体のサーベイランスを行っている施設は 18 施設 (42%) で, 厚生労働省のガイドライン通り 6 カ月に 1 回のサーベイランス検査を行っていたのは 19% にすぎなかった。サーベイランス検査を行っている 18 施設における HBc 抗体陽性率は 0 ~ 25% (平均 8.5%) であった。HBc 抗体単独陽性患者に対する対応として, 標準感染予防策以上の何らかの感染コントロールを行っているのは 9 施設にすぎず, これはアンケート調査に回答した 43 施設中 21% にすぎなかった。

考 察

本症例は、われわれの知る限りでは、免疫抑制療法や化学療法を行っていない血液透析患者における HBV 再活性化の初めての国内報告である。HBc 抗体陽性、HBs 抗原陰性の血液透析患者のサーベイランスや二次感染予防をどのようにしていくか考えさせられる症例と思われ報告した。HBc 抗体は HBs 抗原陽転化から 1～2 カ月して陽転し、HBs 抗原が陰性化した後も陽性が持続する¹²⁾。HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体陽性の患者ではウイルスは完全には排除されておらず、肝細胞内に HBV が潜伏し HBV DNA の複製が持続している。今回の症例では、HBV の genotype はわが国で最も多い genotype C であり、成人感染例で慢性化のリスクの高い genotype A ではなかった¹³⁾。HBc 抗体価 10 以上であったことから HBV キャリアの HBs 抗原自然陰性化症例と考えられた。血液透析患者における HBV 再活性化については、われわれが調べた限りでは、臓器移植、免疫抑制薬治療、化学療法を施行しても、HIV 感染のない症例は海外から報告されており、演題 Abstract で認めた 1 例を含めても計 4 例のみであった^{7～9)}。世界で 4 例の報告というのは少ないとも考えられるが、一方でわが国のガイドライン¹⁰⁾でも CDC のガイドライン¹¹⁾でも、HBc 抗体単陽性患者に対する特定の感染コントロール対策が必要であるという記述はなく、これまで HBc 抗体の測定は重要視されてきていない。京都府下の透析施設に対するアンケート調査結果でも、HBc 抗体の測定は 42%、厚生労働省のガイドライン通りの 6 カ月に 1 回のサーベイランスは 19%、HBc 抗体単陽性患者に標準感染予防策以上の何らかの感染コントロール対策を行っている施設は約 20% にすぎなかった (Table 2)。これらのことから、これまで透析医療にかかわるスタッフの間で、HBc 抗体単陽性患者での HBV 再活性化の可能性の認識が低かったことが示唆され、HBV 再活性化として認識・報告されてこなかった可能性も十分にあると思われる。

透析患者における HBs 抗原陽性率は 1～3% と、一般人口 (献血者) の 0.09% に比べて高いことが報告されている¹⁴⁾。HBc 抗体についても同様で、わが国では 20%¹⁵⁾、海外では 6～45%^{16～19)}、当院でも 26%、京都府下の透析施設で平均 8.5% (Table 2) と、献血者の 0.45% より高い陽性率である。このように、透析患者では HBV 感染者や HBV 既感染者が多いという特性があるなかで、透析では血液を大量に扱うため血液感染の機会が多く、また同一空間で同時に多数の

患者が治療を受けており、HBc 単陽性患者の HBV 再活性化が生じた場合は二次感染を生じる危険性が高い。透析患者ではトランスアミナーゼ値が非透析患者に比べて低く、トランスアミナーゼ値のみで HBV 再活性化の評価をするのは難しい。本症例でも、トランスアミナーゼ値は正常範囲内であった。そこで、どのようなサーベイランス方法が適当か検討課題となる。

免疫抑制療法・化学療法実施時の B 型肝炎予防ガイドラインでは、HBc 抗体陽性患者に月 1 回の HBV DNA 測定が推奨されている²⁾。しかし、これまでわが国での透析患者においては、HBc 抗体単陽性患者における HBV 再活性化の報告はなく、このような患者の再活性化にどのようなサーベイランス方法が有効であるかというデータもない。再活性化時はまず HBV DNA の増殖があり、その 8～12 週間後に HBs 抗原が陽転することから、早期発見には HBV DNA 測定が最も良いと考えられている^{1,3,4)}。しかし、再活性化の発症率ははっきりしない血液透析患者に関しては、HBV DNA を定期的に測定することはコストパフォーマンスが問題となる (HBs 抗原の測定は保険点数 29 点に対し、HBV DNA 測定は保険点数 290 点)。米国では CDC のガイドラインで、1977 年、月 1 回の HBs 抗原測定と HBs 抗原陽性患者の個室隔離、血圧計などの物品の他患者との併用禁止、専任スタッフの配置を推奨されて以降、透析患者における HBs 抗原陽性率は 1976 年の 7.8% から 1980 年には 0.9% と大幅に減少した。また、新たな HBV 感染も 1974 年には 6.2% であったが、1980 年には 1% となっている。CDC が透析患者への HBV ワクチンを推奨したのは 1982 年なので、上記の HBV 感染の減少は主に月 1 回の HBs 抗原検査による感染患者の早期発見、早期隔離によるものが大きいと考えられる¹¹⁾。このデータを参考に、当院では本症例経験後より、HBc 抗体陽性患者に対し月 1 回の HBs 抗原検査を実施しているが、その後、陽転した症例は認めていない。

本症例の HBV 再活性化の要因について検討すると、nPCR が 0.75g/kg/日と目標の 0.9～1.2g/kg/日よりは蛋白摂取量が少なめである²⁰⁾。この栄養状態が免疫能低下をもたらした可能性はある。ただ、この nPCR は日本人の血液透析患者としては平均的かやや少ない程度で、目標値を達成している患者と比べても死亡率に有意差がない範囲である²¹⁾。その他の考える要因は、リンパ球数である。本症例はリンパ球減少があり、特に誘因なく HBV 再活性化発覚の約 5 カ月前から始まっていた。HBV 特異的 T 細胞の存在が明らかにされており²²⁾、移植レシピエントにおける慢性 E 型肝炎患者に対するリバビリン治療の有効性の研究でも、治療反

応性の予測因子として多変量解析で有意差があったのはリンパ球数のみであった²³⁾。また、加齢のみでHBV自然再活性化を起こしたという報告もある²⁴⁾。これらのことから、本症例は高齢に加え、末期腎不全、低栄養、リンパ球数低下に伴う潜在的な免疫抑制状態であった可能性があり、これらがHBV再活性化の一因となった可能性が考えられる。

今後、血液透析患者におけるHBV再活性化の対応を考えていくうえで、まずはHBc抗体陽性患者がHBV再活性化のリスクがあることを認識し、早期発見、早期隔離のためのHBc抗体単独陽性の透析患者に対するサーベイランスの方法(HBs抗原かHBV DNA測定か)と頻度、ハイリスク患者の同定、また隔離の必要性について検討していく必要があると考えられる。

結 語

免疫抑制療法や化学療法を行っていないHBc抗体単独陽性の透析患者のHBV再活性化の1例を報告した。HBV再活性化が発生した場合にはその患者は院内感染源となりうる。今後、HBc抗体単独陽性透析患者のサーベイランス、感染コントロール対策について検討していくことが必要である。

謝 辞

今回の症例報告にあたり、京都桂病院消化器内科の畦地英全先生に多くのアドバイスをいただいたことに感謝します。

利益相反自己報告：申告すべきものなし

文 献

- Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng Y, Leung N, Luk JM, Lie AK, Kwong YL, Liang R, Lan GK. Kinetics and risk of *de novo* hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterol* 2006; 131: 59-68.
- 坪内博仁, 熊田博光, 清沢研道, 持田 智, 坂井田 功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 與芝真彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林 紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎. 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* 2009; 50: 38-42.
- Hoofnagel JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156-165.
- Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13-23.
- Alvarez-Suárez B, de-la-Revilla-Negro J, Ruiz-Antorán B, Calleja-Panero JL. Hepatitis B reactivation and current clinical impact. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 542-552.
- 林 布紀子, 洞 和彦, 樋口 誠, 上條祐司, 松本晶浩. II. 透析合併症(5)ウイルス性肝炎, 特集: 透析医療における臨床研究の現状と課題. *臨床透析* 2008; 24: 471-477.
- Freudiger H, Sitavanc R. Reverse seroconversion of hepatitis B in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 238-241.
- Thornton L, Fitzpatrick F, DeLa Harpe D, Brennan A, Murphy N, Connell J, Humphreys H, Smyth E, Walshe JJ, Crean M, O'Flanagan D. Hepatitis B reactivation in an Irish dialysis unit, 2005. *Euro Surveill* 2007; 12: E7-8.
- Bhattacharya S, Ijaz S, Ratnaraja N, Smith S, Osman H, Boxall E. Hepatitis B virus reactivation in a large haemodialysis unit: virological and infection control issues. *J Clin Virol* 2009; 46: 101-103.
- 透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル(三訂版). 透析医療における感染症の実態把握と予防対策に関する研究班. Available at: http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/07_manual/doc/20080627_kansen.pdf, 2008. Accessed January 2, 2015
- Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50(RR-5): 1-43.
- Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384: 2053-2063.
- Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol* 2015; 7: 289-303.
- 安藤亮一, 秋葉 隆. 血液透析施設におけるウイルス性肝炎に対する院内感染防止対策の現況. *透析会誌* 2009; 42: 423-433.
- Nagakawa O, Miyatomi Y, Shigeta Y, Inayama E, Murakami K, Sakai T, Kouno T, Masai M, Shirai K, Yoshida T. Occult hepatitis B virus infection in Japanese chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 289-292.
- Moreira RC, Deguti MM, Lemos MF, Saraceni CP, Oba IT, Spina AM, Nascimento-Lima AS, Fares J, Azevedo RS, Gomes-Gouvêa MS, Carrilho FJ, Pinho JR. HBV markers in hemodialysis Brazilian patients: a prospective 12-month follow-up. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105: 107-108.
- Roberts RC, Lane RC, Hatfield P, Clutterbuck E, Atkins M, Brown A, Dorling A. All anti-HBc-positive, HBsAg-negative dialysis patients on the transplant waiting list should be regarded as at risk of hepatitis B reactivation post-renal transplantation-report of three cases from a single centre. *Nephrol Dial Transplant*

- plant 2006 ; 21 : 3316-3319.
18. Fontenele AM, Filho NS, Ferreira AS. Occult hepatitis B in patients on hemodialysis : a review. *Ann Hepatol* 2013 ; 12 : 359-363.
 19. Hollinger FB, Habibollahi P, Daneshmand A, Alavian SM. Occult hepatitis B infection in chronic hemodialysis patients : current concepts and strategy. *Hepat Mon* 2010 ; 10 : 199-204.
 20. 中尾俊之, 菅野義彦, 長澤康行, 金澤良枝, 秋葉 隆, 佐中 孜, 渡邊有三, 政金生人, 友 雅司, 平方秀樹, 秋澤忠男, 水口 潤. 透析患者の食事療法基準. *透析会誌* 2014 ; 47 : 287-291.
 21. 日本透析医学会統計調査委員会. 図説我が国の慢性透析療法の実況 2009 年 12 月 31 日現在. 東京 : 日本透析医学会, 2010 : 66-89.
 22. Schmidt J, Blum HE, Thimme R. T-cell responses in hepatitis B and C virus infection : similarities and differences. *Emerg Microbes Infect* 2013 ; e15 ; doi : 10.1038
 23. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, Radenne S, Coilly A, Garrigue V, D'Alteroche L, Buchler M, Couzi L, Lebray P, Dharancy S, Minello A, Hourmant M, Roque-Afonso AM, Abravanel F, Pol S, Rostaing L, Mallet V. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1111-1120.
 24. Kamitsukasa H, Iri M, Tanaka A, Nagashima S, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in patients with resolved or occult HBV infection. *J Med Virol* 2015 ; 87 : 589-600.