

# 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 終了3年後に発症した de novo B 型肝炎の 1 例

佐藤 香織\*      眞柴 寿枝      砂金光太郎  
青野 通子      越智 裕紀      武智 俊治  
横田 智行      上甲 康二

## 要 旨

症例は 65 歳, 男性. 2011 年 9 月当院泌尿器科で  
辜丸原発びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫 (stage  
IV) と診断, 同年 10 月より R-CHOP 療法 3 コース  
施行された. 2012 年, 自家末梢血幹細胞移植併用  
大量化学療法 (auto-PBSCT) を二度施行された.  
不確定完全奏功 (CRu) の判断で, 同年 3 月より R-  
CHOP 療法をさらに 3 コース施行され, 7 月に三  
度目の PBSCT 後, 寛解を維持していた. 2015 年  
8 月, 肝機能障害 (AST 112 IU/L, ALT 200 IU/L)  
を認めた. 治療前の血液検査で HBV 既往感染と判  
明していたため, 化学療法後より 3 年が経過してい  
たが, de novo B 型肝炎を疑い精査した. HBs 抗原  
陽性 (7,435.03 IU/ml), HBV-DNA 8.3 LC/ml であ  
り, HBV 再活性化による de novo B 型肝炎と診断  
した. 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では免疫抑制・化学療法終了  
後は少なくとも 12 ヶ月間の HBV DNA 定量モニタ  
リングを推奨している. PBSCT 後の HBV 再活性  
化は R-CHOP 療法後と比較して発症が遅い症例が  
多いと報告されており, 本症例でも移植 3 年後に発  
症した. PBSCT 後の de novo B 型肝炎の発症予防  
にはさらに長期のモニタリングが必要であり, 今後  
管理体制の確立が求められる.

## はじめに

B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化による de  
novo B 型肝炎は, 近年, 強力な化学療法や移植  
医療の発達によって報告が増えており, 注目さ  
れている. 2009 年に厚生労働省研究班より免疫  
抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガ  
イドラインが発表されたが, 原疾患治療終了後  
の HBV 再活性化における至適な観察期間につ  
いては未だ一定の見解はない. 著者らは, 自家  
末梢血幹細胞移植併用大量化学療法終了 3 年後  
に発症した de novo B 型肝炎の 1 例を経験した  
ので報告する.

## 症 例

65 歳, 男性

主 訴: 肝機能障害

既往歴: びまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫,  
尿管結石, 外傷性気胸, 胆嚢摘出術, 虫垂炎手術

家族歴: 叔父 膵癌

生活歴: 飲酒 ビール 350 ml/日, 喫煙 10 本/日  
×15 年 (45 歳~禁煙), アレルギー歴なし, 輸血歴  
あり, ピアス・刺青・覚醒剤なし

内服薬: スルファメトキサゾール・トリメトプリ  
ム配合錠

現病歴: 2011 年 9 月当院泌尿器科で辜丸原発び

\*松山赤十字病院 肝臓・胆のう・膵臓内科

まん性大細胞性B細胞リンパ腫 (stage IV) と診断され、同年10月よりR-CHOP療法3コース施行した。2012年、エトポシド600mgを前処置として、二度(1月, 2月)自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(auto-PBSCT)を施行された。不確定完全奏功(CRu)と判断し、同年3月よりR-CHOP療法を更に3コース施行され、7月に三度目のPBSCT後、寛解を維持していた。2015年8月、肝機能障害(AST 112 IU/L, ALT 200 IU/L)を認めためたため当科紹介受診した。

入院時現症：身長173cm, 体重71.9kg, 体温35.9℃, 血圧126/83mmHg, 脈拍53/分整, 意識は清明。眼球結膜に黄染なし。表在リンパ節は触知せず。胸部に特記事項なし。腹部は平坦, 軟, 圧痛なく, 肝脾触知せず。両側下腿浮腫なし。神経学的異常なし。

入院時検査所見 (Table 1, 2) : AST 112 IU/L,

ALT 200 IU/L と肝機能障害を認めた。HBV マーカーでは, HBs 抗原/抗体 7,535.03 IU/ml, HBe 抗原/抗体 陽性/陽性, IgM-HBc 抗体 3.0 であり, HBV-DNA 8.3 log copies/ml, HBc 関連 Ag 定量 7.0 < LogU/ml であった。HAV, HCV, HEV, EBV, CMV の急性感染指標, ANA, AMA はいずれも陰性であった。

胸腹部単純CT検査：肝内にDLBCL再発なし。その他, 腹部, 骨盤腔内に器質的病変なし。

臨床経過 (Fig. 1) : 2011年9月のDLBCL治療導入前の血液検査でB型肝炎既往感染(Hbc抗体陽性)と判明しており, 他の成因为概ね除外されたことから, 化学療法後より3年経過していたが, de novo 肝炎を疑った。2011年9月の化学療法開始時から化学療法終了1年半後の2014年1月までHBs 抗原, HBV-DNA をモニタリングしており, 2014年1月の時点でHBs 抗原陰性, HBV-DNA 未検出

Table 1

WBC	2200 / μl	T.P	7.0 g/dl	BUN	15.6 mg/dl
Neu	56.0 %	T.Bil	2.0 mg/dl	Cr	0.79 mg/dl
Eos	2.0 %	D.Bil	0.4 g/dl	Na	142 mEq/l
Bas	0.0 %	AST	112 U/l	K	3.9 mEq/l
Lym	34.0 %	ALT	200 U/l	Cl	106 mEq/l
Mon	8.0 %	LDH	224 U/l	CRP	0.10 mg/dl
RBC	411 × 10 <sup>4</sup> / μl	ALP	267 U/l	sIL-2R	589 U/ml
Hb	13.8 g/dl	γ-GTP	121 U/l		
Plt	4.0 × 10 <sup>4</sup> / μl	T-Chol	138 mg/dl	FPG	89 mg/dl
		HDL	43 mg/dl	HbA1c	5.2 %
		LDL	70 mg/dl		
		TG	110 mg/dl		
PT	75.5 %				

Table 2

IgG	1357.3 mg/dl	RPR	(-)
IgA	214.4 mg/dl	TPLA	(-)
IgM	200.2 mg/dl		
AMA-M2	(-)	HCV抗体	(-)
ANA	(-)	HA-IgM	(-)
		IgM-HBc抗体	3.0
HSV-IgG	(-)	HBs抗原	7435.03 IU/ml
HSV-IgM	(-)	HBe抗体	31.0 S/CO
CMV-IgG	(+)	HBe抗体	69.4 %
CMV-IgM	(-)	HBV-DNA	8.3 LC/ml
EB-VCA IgG	(+)	HBV遺伝子	C
EB-VCA IgM	(-)	HBc関連Ag定量	7.0 < LogU/ml
EBNA	(+)		

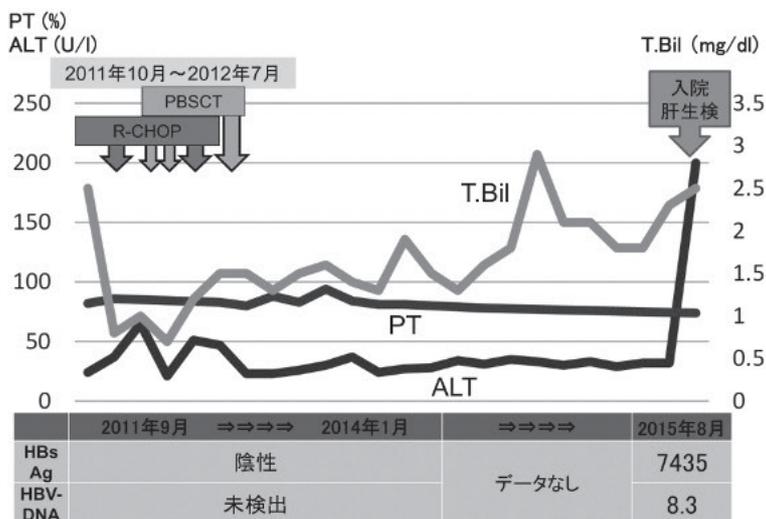


Fig. 1

を確認していたが、その後はフォローアップを行っていないかった。2015年8月の精査では、HBs抗体陽性(7,435.03 IU/ml)、HBV-DNA 8.3 LC/mlであり、R-CHOP療法、PBSCTによるHBV再活性化に起因する de novo B型肝炎と診断した。Fig. 2に入院し施行したエコーガイド下肝生検による病理像を示す。鍍銀染色 (Fig. 2 a) では門脈域に軽度の線維性拡大を認めた。HE染色 (Fig. 2 b, 2 c) では、門脈域に中等度のリンパ球優位の炎症細胞浸潤と interface hepatitis を認め、新犬山分類で F1/A1 の所見であった。その後、拡散アナログ製剤 (Entecavir) の投与を開始した。徐々に肝機能障害は改善し、2016年5月にHBV-DNAの陰性化を確

認した (Fig. 3)。以降、現在まで外来で経過を追跡中であるが、陰性化を維持している。

### 考 察

臨床的観点から、B型肝炎の再活性化は非活動性キャリアからの再活性化と既往感染者からの再活性化の大きく2つに分けることができる。後者は、de novo B型肝炎とも呼ばれており、劇症化しやすく死亡率も高く<sup>1)</sup>、近年の強力な化学療法や移植医療の進歩により注目されている。免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎ガイドライン (2017年改訂) では、リツキシマブ (±ステロイド)、フルタラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植は、B型肝炎既往感染者からのHBV再活性化の高リスクとされており、治療中および治療終了後少なくとも12ヶ月の間、HBV-DNAを月1回モニタリングすることが推奨されている。本症例では、PBSCT終了から約16ヶ月後までHBV-DNAをモニタリングしており、その間HBV-DNAは検出されなかった。PBSCT後に免疫抑制剤の使用はなかったが、治療終了から約37ヶ月経過後に de novo B型肝炎が発症した。PBSCT後の de novo B型肝炎の特徴は、その発症が悪性リンパ腫のR-CHOP療法後の中央値3ヶ月 (0-9ヶ月) と比較すると16

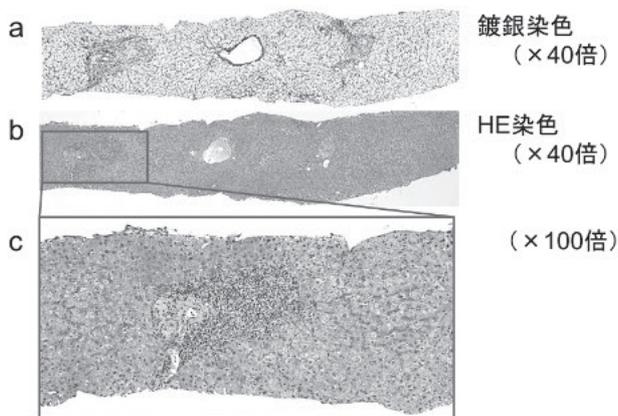


Fig. 2

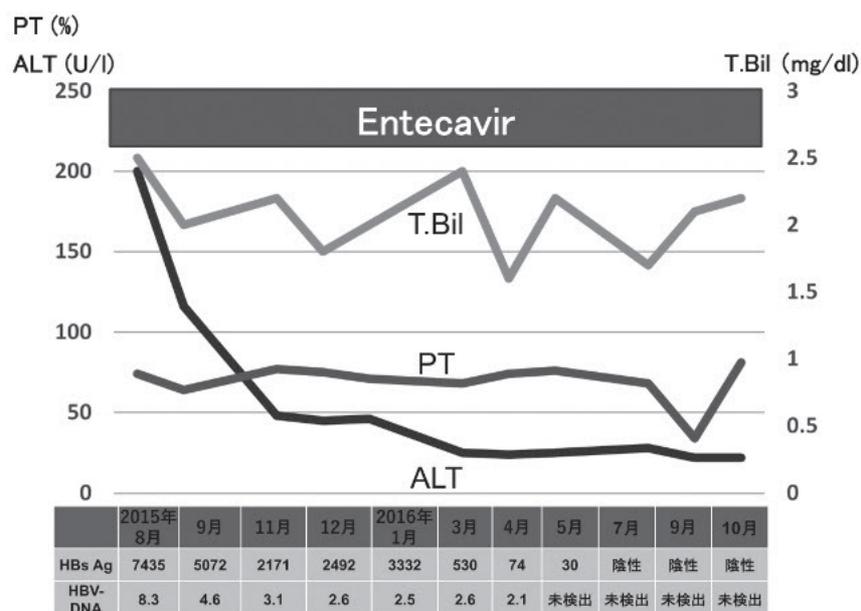


Fig. 3

ヶ月（3-25ヶ月）と遅い症例が多いとされており<sup>2)</sup>、本症例もそれに矛盾しない。PBSCT例においては免疫の再構築や免疫抑制剤、ステロイド、原疾患の影響などで移植後数年を経ても de novo B型肝炎が発症する可能性が示唆される<sup>3)</sup>。治療には核酸アナログ製剤が推奨されているが、de novo B型肝炎ではB型急性肝炎より劇症化の頻度が高く、劇症化例の予後は不良である<sup>4)-6)</sup>。また、一度発症すると核酸アナログ製剤を投与しても劇症化を回避することは困難であるとされていることから<sup>7)</sup>、厳重なモニタリングによる de novo B型肝炎の速やかな診断、治療が重要である。本症例は劇症化せずに経過し得たが、劇症化に至らなかった背景因子や、核酸アナログ製剤投与後のHBs抗原、HBV-DNA、HBcr抗原などのウイルス学的感染指標の推移と劇症化との関連については未だ不明な点が多い。肝炎発症時期についても明確な指標はなく、特にPBSCT後については、今後の症例の蓄積により適切な観察期間の検討が望まれる。

## 結 語

自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（PBSCT）終了3年後に発症した de novo B型肝炎の1例を経験した。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では

免疫抑制・化学療法終了後は少なくとも12ヶ月間のHBV DNA 定量モニタリングを推奨しているが、PBSCT例を含むHBV再活性化高リスク症例では、さらに長期にわたるモニタリングが必要であると考ええる。

## 文 献

- 1) Tanaka E, Umemura T: History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the World. *Clin J Gastroenterol*, **1**: 83-86, 2008.
- 2) 田中榮司: B型肝炎再活性化の病態と対策. *日本消化器病学会雑誌*, **107**: 1417-1425, 2010.
- 3) 小林克誠ほか: 自家末梢血幹細胞移植から24か月後に発症した de novo B型肝炎の1例. *肝臓*, **52**: 602-606, 2011.
- 4) Dervite I. *et al.*: Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med*, **344**: 68-69, 2001.
- 5) Hoofnagle JH.: Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*, **49**: S156-165, 2009.
- 6) Hui CK *et al.*: Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAG-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*, **131**: 59 - 68, 2006.
- 7) Umemura T *et al.*: Mortality secondary to fulminant hepatic in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis*, **47**: 52-56, 2008.

**A case of de novo hepatitis B developed three year  
after high-dose chemotherapy  
and autologous peripheral-blood stem-cell transplantations**

Kaori SATO\*, Toshie MASHIBA, Kotaro SUNAGO, Michiko AONO, Hironori OCHI,  
Shunji TAKECHI, Tomoyuki YOKOTA and Kouji JOKO

\*Center for Liver-Biliary-Pancreatic Diseases, Matsuyama Red Cross Hospital

A 65-year-old man was diagnosed with testicular primary diffuse large B cell lymphoma (stage IV) in the urology department of our hospital in September 2011, and three courses of R-CHOP therapy was enacted in October of the same year. In 2012, an autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) and high-dose chemotherapy was administered. He was diagnosed with indeterminate complete response (CRu), three more courses of R-CHOP therapy were enforced in March of the same year, and remission was maintained after the third PBSCT in July. A hepatic injury was revealed in August 2015. Although past HBV infection had been proven at the PBSCT, HBs antigen was positive (7435.03 IU/ml) and HBV-DNA level was 8.3 LC/ml, therefore, it was diagnosed as de novo B hepatitis due to HBV reactivation. Guidelines for countering hepatitis B which develops by immunosuppression or chemotherapy recommend HBV DNA quantitative monitoring for at least twelve months after the completion of immunosuppression or chemotherapy. The onset of symptoms by HBV reactivation after the PBSCT was reported to be more frequent than after the R-CHOP therapy, and this case also occurred three years after the transplantation. Prevention of de novo hepatitis B after the PBSCT requires further long-term monitoring, therefore, the establishment of a management system in the future is required.