

平成 22 年 4 月 1 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790667

研究課題名(和文) B型肝炎既往者における造血細胞移植後のHBV再燃予防のための臨床介入試験

研究課題名(英文) Intervention with HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection.

研究代表者

小野澤 真弘 (ONOZAWA MASAHIRO)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：70455632

研究成果の概要(和文)：

HBV感染症において、HBe抗体の出現とHBe抗原の消失は、セロコンバージョンと言われ、肝炎症状の軽快時期と一致するため临床上重要なポイントである。それに引き続き、HBs抗体が出現しHBs抗原が消失すると、HBV感染症は治癒したものと考えられていた。近年このような既往感染者でも肝組織内にはPCRで検出可能なHBVが残存することが明らかとなった。免疫抑制状態でこのようなHBVが再燃し、再びHBs抗原陽性、HBs抗体消失することをHBVリバースセロコンバージョン(HBV-RS)という。HBV感染既往者で、同種造血細胞移植後に続いて起きるHBV-RSは、移植後期に高頻度に起きる合併症である。我々は38例のHBV感染既往の同種造血細胞移植患者について、後方視的症例対照試験を行った。ワクチン療法を開始する2003年以前の13症例を歴史的コントロール群とし、2003年以降13例においてHBワクチンの接種を行った(ワクチン群)。2003年以降でワクチン接種を行わなかった12例を非ワクチン群とした。歴史的コントロール群の13例中8例、非ワクチン群の12例中3例でHBV-RSを起したが、ワクチン群からは1例もHBV-RS発症を認めなかった。移植後3年でのHBV-RS発症率は歴史的コントロール、非ワクチン群、ワクチン群で各々41%、39%、0%だった。同種造血細胞移植後のHBワクチンはHBV-RS予防に効果があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：

In HBV infection, appearance of anti-HBe, and clearance of HBe antigen is important clinical point, which called "seroconversion." Thereafter, appearance of anti-HBs and clearance of HBV from serum were thought as resolution of HBV infection. However, most patients in whom HBV has been eliminated from the serum still have HBV DNA in the liver tissue that is detectable by using PCR. Reactivation of this dormant HBV in the liver has been observed in an immunocompromised host, and phenomenon was called as "HBV reverse seroconversion." HBV-RS following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a frequent late-onset complication in recipients with previous HBV infection. We followed 38 allo-HSCT recipients with previous HBV infection and conduct a retrospective case-control study. We followed 13 recipients who transplanted before 2003 without any intervention (historical control), 13 recipients who transplanted after 2003 and immunized by HB vaccine (vaccine group), and 12 recipients who transplanted after 2003 and not immunized (nonvaccine group). Eight of the 13 historic control group recipients and 3 of the 12 nonvaccine group recipients, but none of the 13 vaccine group recipients, suffered HBV-RS. Risk of HBV-RS at 3 years post-HSCT in the historic control, nonvaccine and vaccine groups were 41%, 39%, and 0% respectively (P=0.022). We therefore conclude that intervention with HB vaccine is significantly effective in preventing post-HSCT HBV-RS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1300,000	390,000	1690,000

研究分野：血液内科学

科研費の分科・細目：造血幹細胞移植学

キーワード：造血細胞移植、HBV、ワクチン、HBV リバースセロコンバージョン、De Novo 肝炎

1. 研究開始当初の背景

これまで、同種造血細胞移植の際、HBs 抗原陽性の HBV キャリアについては、HBV の再燃について注意が払われてきたが、HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体陽性あるいは HBc 抗体陽性の HBV 既往感染者については、肝炎は治癒したものとして注意が払われてこなかった。このような HBV 既往感染者でも造血細胞移植後には HBV の再燃が起き得ることがわかり、HBV reverse seroconversion(RS) として報告されるようになった。これまで、その頻度や免疫学的背景は明らかにされていなかった。

我々は移植前 HBs 抗体陽性だった 14 症例を検討したところ、全例で移植後 HBs 抗体が徐々に減少し、12 例では移植後 10~38 ヶ月(中央値 13 ヶ月)で抗体価が消失した。その後 12 例中 7 例が RS を発症した。同種骨髄移植後の HBs 抗体の消失、RS 発症のリスクは各々移植後 2 年までで 75%、40%、5 年では 100%、70%に達した。同種移植後の HBV-RS はレシピエント由来の HBs 抗体消失後、ドナー免疫再構築によって起こる肝炎と考えられ、HBs 抗体価をフォローすることで発症時期が予想できること、移植後 1 年以上経ってから高率に発症する病態であることが明らかとなった。

2. 研究の目的

これらの観察から HBs 抗体価の維持が造血細胞移植後の HBV 再燃予防に重要とであることが明らかとなった。また、同種造血細胞移植後の HBV-RS はレシピエントタイプの HBs 抗体消失後に、免疫再構築の過程で、ドナータイプの免疫によって起こる肝炎と考えられた。このことから、移植後 HBV の再活性化が起きる前に、HB ワクチンを使用

し、ドナータイプの免疫による HBs 抗体産生を促すことで、HBV-RS 発症が抑えられる可能性が考えられた。

本研究では HBV 既往感染者に移植後 HB ワクチンを使用することで HBs 抗体価の維持、HBV-RS の予防が可能かを検討した。

3. 研究の方法

1990 年 2 月以降当施設で同種造血細胞移植を施行された症例のうち、移植前血清学上 HBV 感染既往と診断され、かつ 1 年以上フォローされた症例を対象とした(表 1)。当施設では 2003 年 3 月以降 HB ワクチンを用いた HBV 再燃予防を開始し、IRB を通した本プロトコルで、これまで 13 例に対して HB ワクチン接種を行った(ワクチン群)。ワクチンによる介入を行う以前の 2003 年までの症例(歴史的コントロール群)、2003 年以降で免疫抑制剤を中止できない、などの理由でワクチン対象とならなかった症例(非ワクチン群)を対象群とし、それぞれの群で HBs

表 1. 症例内訳

	歴史的コントロール群 (1990-2002)	非ワクチン群 (2003-)	ワクチン群 (2003-)
Case number	13	12	13
Male / Female	9 / 4	5 / 7	6 / 7
Age (median)	22-52 (36)	25-65 (47)	24-68 (50)
Follow-up (median)	17-116 (59)	12-55 (23)	20-60 (37)
CST/RIS	13 / 0	5 / 7	10 / 3
CyA+sMTX/FK+sMTX	11 / 2	8 / 4	9 / 4
Acute GVHD			
Grade 0-I	11	7	6
Grade II-IV	2	5	7
Chronic GVHD (No/Yes)	2 / 11	4 / 8	4 / 9

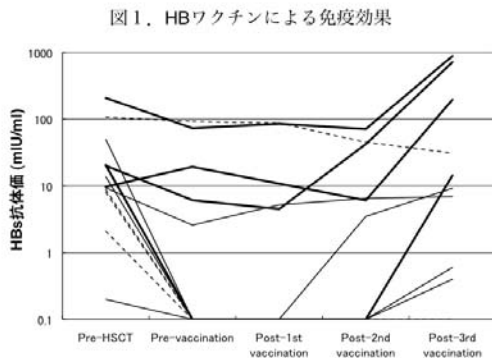
抗体の推移、HBV-RS の頻度を比較した。

HB ワクチンは移植後免疫抑制剤中止以降に組み替え HB ワクチンを通常のプロトコル

ル通り 0,1,6 カ月の 3 回接種とした。
本研究は、後方視的症例対照試験である。

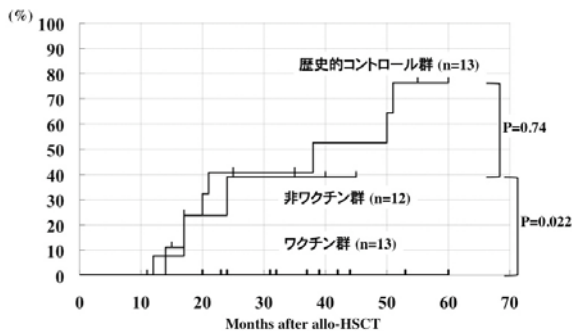
4. 研究成果

ワクチン群では 13 例中 8 例で HB ワクチン後に HBs 抗体価の上昇を認めた(図 1)。4 例では HBs 抗体価は 10mIU/ml<まで上昇した。ワクチン免疫成功例では 1,2 回目よりも、3 回目のワクチン投与後に HBs 抗体価の上昇が明らかであった。



歴史的コントロール群では 13 例中 8 例、非ワクチン群では 12 例中 3 例で RS を発症したが、HB ワクチンを行った 13 例からは 1 例も RS 発症を認めなかった(図 2)。移植後 3 年までの HBV-RS 発症リスクは、歴史的コントロール、非ワクチン、ワクチンの各群で、それぞれ 41%, 39%, 0%であった。以上の結果から、我々はレシピエントに対する HB ワ

図 2. 造血細胞移植後HBV-RS発症率



クチン接種で造血細胞移植後の HBV-RS が予防できる可能性を示した。

また、同種移植後 HBV-RS を発症した全 11 症例のうち 7 例が肝炎治癒後、再び HBs 抗体出現、HBs 抗原消失 (再セロコンバージョン) したが、4 例では健常キャリアとなっており、成人の HBV 初感染よりは遥かに高い確率(64%)でキャリア化することが明らかとなった。HBV-RS を発症した 11 例中 9 例で HBV Genotype 解析を施行しており、7 例

が Genotype C, 2 例が Genotype BJ だった。これらは北海道地域における B 型慢性肝炎症例の Genotype 頻度と一致した割合であり、近年初感染で慢性化が問題となっている Genotype A は 1 例も認めなかった。

HB ワクチンによる発症予防は、核酸アナログの pre-emptive 投与よりも遥かに簡便で cost effective である。

組み替え HB ワクチンの造血細胞移植症例での免疫成功率は一般健常人より低いと報告されている。1 クールの HB ワクチンで HBs 抗体の上昇が得られなかった場合でも、他製剤による再ワクチンで HBs 抗体上昇を認めた症例もあり、今後適切なワクチンの投与量や投与回数、移植後ワクチンを開始するのに免疫効果が期待できる適切なタイミングなどについて検討していく必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1) 小野澤 真弘

【造血器腫瘍の治療における感染症対策】

造血器悪性腫瘍症例における B 型肝炎ウイルス再燃対策

化学療法の領域(0913-2384)25 巻 11 号

Page 2284-2292(2009.10)

査読：なし

2) 小野澤 真弘

B 型肝炎ウイルスキャリアに対する化学療法時の適切な対策は？

「臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス」 P97-100. 神田善伸編 文光堂 2009.5.30

査読：なし

3) Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, Okada K, Morita R, Takahata M, Shigematsu A, Kahata K, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Asaka M.

HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection.

Biol Blood Marrow Transplant.

14:1226-30:2008.

査読：あり

〔学会発表〕（計1件）

Onozawa M, Hashino S, Morita R, Kahata K, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Asaka M

HBV reverse seroconversion and intervention with vaccination after allogeneic HSCT in patients with previous HBV infection

13th congress of European Hematology Association

Copenhagen, Denmark 2008.6. Oral presentation, Abstract #0449

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

小野澤 真弘 (ONOZAWA MASAHIRO)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：70455632

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし