

HBc 抗体陽性の HBV 既往感染ドナー（肝臓以外）からの

臓器移植における HBV 感染予防のための診療指針

日本移植学会 感染症対策委員会

2023年10月1日

ステートメント

HBc 抗体陽性の HBV 既往感染ドナー（肝臓以外）からの臓器移植における HBV 感染予防のため、HBV 感染に詳しい専門家にコンサルトし、移植適応、移植後モニタリング、核酸アナログ投与について決定することが望ましい。

移植前検査として、ドナー・レシピエント共に HBs 抗原, HBs 抗体に加え、HBc 抗体検査を行なうことを推奨する。

HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性的の場合（HBs 抗体はワクチン未接種者が陽性的の場合）、HBV DNA を追加する。

臓器移植を受ける HBV 未感染のすべてのレシピエント候補者に対して HBV ワクチンを 1 シリーズ（3 回）接種することを推奨する。

接種完了 1,2 か月後の HBs 抗体価が 10 IU/ml 以下の場合には 1 シリーズ（3 回）の追加接種も考慮する。1 シリーズ接種は 6 か月かかるため、できるだけ早期に接種開始する。献腎移植待機者は特に長期間となるため、透析施設との連携が重要となる。

移植前にドナー由来の HBV 感染に関して十分に説明し、同意を取得しておくことを推奨する。

HBc 抗体陽性ドナーから HBV 未感染レシピエントへの移植時は HBV DNA 陰性であることを確認し、HBV DNA モニタリングを推奨する。

核酸アナログ予防投与を状況に応じて検討する。

現時点(2023年8月時点)では、レシピエントへの HBV 感染が成立していない場合、HBV DNA を含むモニタリング並びに核酸アナログ予防投与は保険適応外であるが、医学的必要性がある現状を鑑み、各施設判断での検討は必要と思われる。

ドナー由来感染症の検証の必要性も考慮し、ドナーの血液サンプル保存を検討する。

10 年間の血清検体、EDTA 添加の血漿検体が推奨されるが、各施設での検査状況により適切な検体の保存を検討する。

はじめに

HBV の持続感染者は世界で約 4 億人存在し、日本において持続感染者は約 1%、HBV 既往感染者は約 20-30%存在するとされている^{1,2}。HBV は一度感染すると肝臓に潜伏感染し、単核球、リンパ節にも潜伏感染する。肝臓移植においては、HBc 抗体陽性の HBV 既往感染ドナーからの移植による高い伝播率が報告されて以来³、核酸アナログ製剤や HBs ヒトグロブリン製剤を中心とした予防策が行われている²。稀ではあるが伝播の可能性があり、劇症化の可能性もあることを十分に説明し同意取得の上⁴、予防策を行ないながら移植が行われるべきであり、HBc 抗体陽性ドナーからの移植に際しての留意事項について解説する。

B 型肝炎の感染パターンと、肝臓以外の HBV のリザーバ臓器に関して

HBV の感染状況は HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の組み合わせで図 1 の 4 種類に分類される⁵。臓器提供の際、米国においては HBV DNA にてルーティンに検査が行われているが⁴、日本においては現在時点では肝臓が斡旋される場合のみ HBc 抗体測定され、HBc 抗体陽性の場合 HBV DNA 検査が行われ、DNA が陰性の場合斡旋が行われている。レシピエントの de novo 肝炎との区別のため、術前に生体ドナー・レシピエントの HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の測定、並びに HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性の場合、HBV DNA の測定が必要となる (HBs 抗体はワクチン未接種者が陽性の場合測定。ワクチン未接種で HBs 抗体陽性の場合、既往感染ではあるが HBc 抗体が陰性化している場合がある)。

	キャリア	未感染	ワクチン後	既往感染
HBs 抗原	+	-	-	-
HBs 抗体	-	-	+	+/-
HBc 抗体	+	-	-	+

図 1. HBV 抗原ならびに抗体による感染状況 文献⁵より作成。

既往感染ドナーからの肝臓移植では、未感染レシピエントの 47.8%が感染するが、腎移植では 3.2% (45/1385)、心移植では 3.0% (1/33)とされており、肝臓以外の臓器移植においても稀ではあるが感染するため注意を要する⁶⁻⁸。日本においても 4.4%の腎移植後レシピエントで HBc 抗体陽転化あるいは HBV DNA 陽転化が見られ、covalently closed circular DNA (核内ウイルス DNA)が移植腎から検出されたという報告もある¹。時に劇症化する可能性もあり、モニタリングが重要となる。

HBV 既往感染ドナー（肝臓以外）からの臓器移植時 HBV 感染予防フローチャート

HBc 抗体陽性、あるいはワクチン未接種で HBs 抗体陽性のドナーは必ず HBV DNA 定量で血中にウイルスが存在するかを確認する。HBV DNA 定量陰性の場合、ドナー由来の HBV 感染について移植前に患者に十分に説明し同意を取得する。その上で図 2 のフローチャートに則り、対応することを推奨する。

HBV 既往感染ドナー（肝臓以外）からの臓器移植時 HBV 感染予防対策フローチャート

日本移植学会 感染症対策委員会

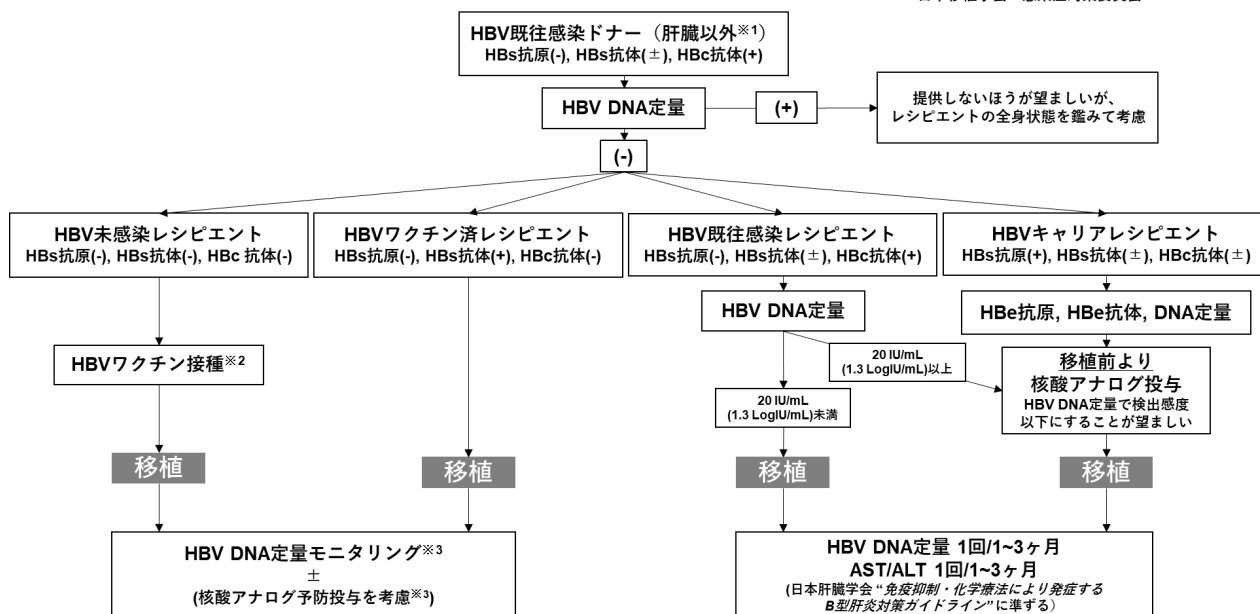


図 2. HBV 既往感染ドナー（肝臓以外）からの臓器移植時 HBV 感染予防対策フローチャート

1 肝臓移植においては HBc 抗体陽性の場合ウイルスが存在するため、予防策は既に確立しており本フローチャートでは省略する。 2 待機的に可能であれば全例で術前に HBV ワクチン接種を推奨。HBs 抗体 10 IU/ml 以下の場合は追加接種も検討する。 3 保険未収載。

HBc 抗体陽性ドナーからの移植後には図 3 に例示するような移植後一定期間のモニタリングが推奨される。移植後のモニタリングは HBV DNA 測定を中心に行うことを推奨するが、保険適応外となる。現時点で核酸アナログ予防投与は保険適応外となっているが、血液型不適合腎移植・抗 HLA 抗体陽性腎移植などで、リツキシマブ使用などハイリスクが想定される場合は投与を検討する。HBV 既往感染レシピエントの場合は、日本肝臓学会“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”に準じてモニタリングを行ない、HBV DNA 陽性となった場合には速やかに核酸アナログ投与による治療を行う²。

HBV既往感染ドナー（肝臓以外）からの 臓器移植後HBVモニタリングフローチャート例

日本移植学会 感染症対策委員会

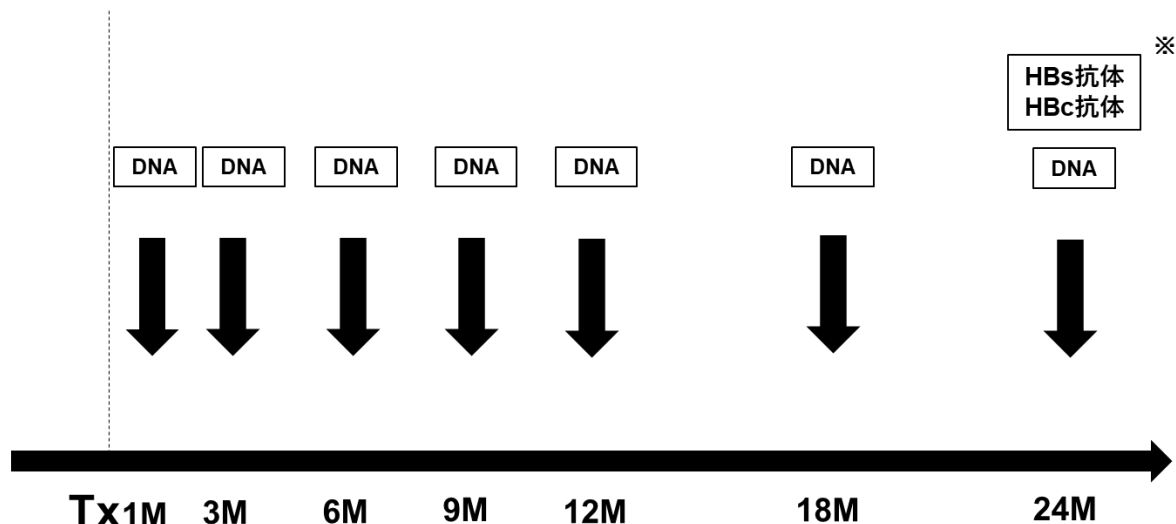


図 3. HBV 既往感染ドナー（肝臓以外）からの臓器移植後 HBV モニタリングフローチャート例

上記フローチャートは一例であり、施設の状況に応じ、DNA 検査を中心に HBV マーカーの適切なモニタリングを行なうことを推奨する。

2 年でモニタリングを中止する場合、ドナー臓器由来の HBV が、移植後免疫抑制によってレシピエント側で再活性化する可能性がある。そのため中止前に HBs 抗体と HBc 抗体を測定しておくことが望ましい。

HBV ワクチン接種について

術前の対策として全ての HBs 抗体陰性の未感染レシピエント候補者に対し、ワクチン接種にて抗体獲得しておくことが推奨される (図 4)。接種完了後 1,2 か月後の HBs 抗体価が 10 IU/ml 以上あることを確認する。しかし、HBV 不活化ワクチンは 1 サイクル 3 回接種で少なくとも 6 ヶ月投与完了までかかる上、抗体獲得率も臓器不全患者では低い場合がある。抗体獲得を高める工夫として、筋肉内注射や、日本での承認適応外ではあるが、患者への説明同意を得たうえで倍量または 4 倍量投与も考慮する (詳細は日本移植学会「成人臓器移植予防接種ガイドライン 2018 年版」⁹を参照のこと)。また、海外では本邦未承認の Engerix-B を使用し、Accelerated schedule (0-1 ヶ月-2 ヶ月-12 ヶ月の 4 回接種) での接種も行なわれている。

HBVワクチン接種スケジュール

日本移植学会 感染症対策委員会



図4. HBV ワクチン接種スケジュール

献腎移植の場合、目安として待機10年を経過した辺りでHBV不活化ワクチンを投与しておくことが望ましいが、待機期間が長いとその接種タイミングを逸する可能性もあり、感染管理のフォローが重要である。また、透析患者へのHBVワクチンはもともと積極的接種推奨であるため、待機年数に関わらず各かかりつけ透析施設でのワクチン接種を考慮していただくことも重要である（詳細は日本透析医学会「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（五訂版）」¹⁰を参照のこと）。院外透析施設並びに待機患者に対して必要性について十分に理解を得ておく必要がある。

移植前にワクチン接種が間に合わなかった場合には、移植後のワクチン接種も考慮すべきである。その場合の接種時期は、移植後3-6か月目くらいを目途にする。

核酸アナログ予防投与について

核酸アナログ予防内服については、HBV未感染レシピエントの場合には状況に応じて考慮される。アメリカ移植学会のコンセンサスガイドラインにおいても、“HBV DNA モニタリング(HBs抗原検査も加えても良い)を3か月毎に1年行なうこと”との推奨に加え、“1年間の核酸アナログ投与(ラミブジン)を考慮する”と記載がある。ただし現在核酸アナログ予防投与は保険適応外となることも留意する必要がある。

CDCのドナー由来感染症に関するガイドライン⁴では10年間の2本の血液検体保存が推奨されており、抗原・抗体検査用にEDTA添加の血漿検体と、DNA検査用に血清検体あるいはEDTA添加の血漿検体、とされている。1つの検体のみの場合はEDTA添加の血漿検体が推奨されているが、各施設での検査状況により適切な方法を選択することが推奨される。

HBc抗体陽性のHBV既往感染ドナー(肝臓以外)からの臓器移植におけるHBV感染予防のため、HBV

感染に詳しい専門家にコンサルトし、移植適応、移植後モニタリング、核酸アナログ投与について決定することが望ましい。将来的には日本においても他国同様の DNA モニタリング、核酸アナログ投与が可能になるような環境整備が必要である。

参考文献

1. Yamada R, Morikawa K, Hotta K, et al. Incidence of post-transplant hepatitis B virus reactivation with the use of kidneys from donors with resolved hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* Nov 2022;29(11):976-985. doi:10.1111/jvh.13740
2. 日本肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドライン 第 4 版
<https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/B_v4.pdf> [Accessed 2023 Aug 10]
3. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation.* Feb 27 1998;65(4):494-9. doi:10.1097/00007890-199802270-00007
4. Jones JM KI, Levi ME et al. Assessing Solid Organ Donors and Monitoring Transplant Recipients for Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B Virus, and Hepatitis C Virus Infection — U.S. Public Health Service Guideline, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(No. RR-4):1-16. doi:<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6904a1>
5. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant.* May 2015;15(5):1162-72. doi:10.1111/ajt.13187
6. Pinney SP, Cheema FH, Hammond K, Chen JM, Edwards NM, Mancini D. Acceptable recipient outcomes with the use of hearts from donors with hepatitis-B core antibodies. *J Heart Lung Transplant.* Jan 2005;24(1):34-7. doi:10.1016/j.healun.2003.09.036
7. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol.* Feb 2010;52(2):272-9. doi:10.1016/j.jhep.2009.11.009
8. Mahboobi N, Tabatabaei SV, Blum HE, Alavian SM. Renal grafts from anti-hepatitis B core-positive donors: a quantitative review of the literature. *Transpl Infect Dis.* Oct 2012;14(5):445-51. doi:10.1111/j.1399-3062.2012.00782.x
9. 日本移植学会 成人臓器移植予防接種ガイドライン 2018 年度版
<http://www.asas.or.jp/jst/news/doc/20200512_1.pdf> [Accessed 2023 Aug 08].
10. 日本透析医会 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (五訂版)
<http://www.touseiki-ikai.or.jp/htm/07_manual/doc/20200430_infection%20control_guideline.pdf>
[Accessed 2023 Aug 12]

肝臓以外の HBc 抗体陽性ドナーに関する論文は、以下の検索式で検索、24 件のヒットが見られた(2023/8/12)。

(Organ transplant*[tiab] OR kidney transplant*[tiab] OR renal transplant*[tiab] OR lung transplant*[tiab] OR heart transplant*[tiab] OR small intestine transplant*[tiab] OR small bowel transplant*[tiab] OR pancreas transplant*[tiab]) AND (HBc*[tiab]) AND (HBV[tiab]) AND (Donor[tiab] OR donor-delivered[tiab]) AND 2000:2023[dp]