

- High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathologic study of 72 Japanese patients. *Cancer Sci* 99 (2): 246-252, 2008
- (3) Yamaguchi M., **Suzuki R.**, Kwong Y.-L., Kim W.S., Hasegawa Y., Izutsu K., Suzumiya J., Okamura T., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Phase I study of SMILE chemotherapy for advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma/leukemia. *Cancer Sci* 99 (5): 1016-1020, 2008
- (4) Narimatsu H., Yokozawa T., Iida H., Tsuzuki M., Hayakawa M., Takeo T., Iino M., Ichihashi T., Kato C., Sawamoto A., Sao H., Yanada M., Emi N., Kiyoi H., Yamaguchi T., Naoe T., **Suzuki R.** and Sugiura I.: Clinical characteristics and outcomes in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan. *Leukemia* 22 (2): 428-432, 2008
- (5) Yamaguchi M., Nakamura N., **Suzuki R.**, Kagami Y., Okamoto M., Ichinohasama R., Yoshino T., Suzumiya J., Murase T., Miura I., Ohshima K., Nishikori M., Tamaru J., Taniwaki M., Hirano M., Morishima Y., Ueda R., Shiku H. and Nakamura S.: De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detail clinicopathologic review in 120 patients. *Haematologica* 93 (8): 1195-1202, 2008
- (6) **Suzuki R.**, Takeuchi K., Ohshima K. and Nakamura S.: Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol* 26 (2): 66-72, 2008
- (7) Kimura H., Ito Y., **Suzuki R.** and Nishiyama Y.: Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: its significance and application in each EBV-associated disease. *Rev Med Virol* 18 (5): 305-319, 2008
- (8) Narimatsu H., Iino M., Ichihashi T., Yokozawa T., Hayakawa M., Kiyoi H., Takeo T., Sawamoto A., Iida H., Tsuzuki M., Yanada M., Naoe T., **Suzuki R.** and Sugiura I.: Clinical significance of minimal residual disease in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan. *Int J Hematol* 88 (2): 154-158, 2008
- (9) Ennishi D., Takeuchi K., Yokoyama M., Asai H., Mishima Y., Terui Y., Takahashi S., Komatsu H., Ikeda K., Yamaguchi M., **Suzuki R.**, Tanimoto M. and Hatake K.: CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol* 19 (11): 1921-1926, 2008
- (10) Lee J., Au W.Y., Park M.J., Suzumiya J., Nakamura S., Kameoka J.-I., Sakai C., Oshimi K., Kwong Y.-L., Liang R., Yiu H., Wong K.-H., Cheng H.-C., Ryoo B.-Y., Suh C., Ko Y.H., Kim K., Lee J.-W., Kim W.S. and **Suzuki R.**: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (12): 1356-1364, 2008
- (11) Atsuta Y., **Suzuki R.**, Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Kodera Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. *Blood* (in press)
- (12) Inamoto Y., Ito M., **Suzuki R.**, Nishida T., Nishiwaki S., Iida H., Kohno A., Murata M., Sawa M., Oba T., Yanada M., Naoe T., Ichihashi R., Fujino M., Yamaguchi T., Morishita Y., Hirabayashi N., Kodera Y. and Miyamura K.: Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy (i-TAM). *Bone Marrow Transplant* (in press)

- (13) Kuwatsuka Y., Miyamura K., **Suzuki R.**, Kasai M., Maruta A., Ogawa H., Tanosaki R., Takahashi S., Koda K., Yago K., Atsuta Y., Yoshida T., Sakamaki H. and Kodera Y.: Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8:21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood* (in press)
- (14) Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H., Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., **Suzuki R.** and Ishigatsubo Y.: The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* (in press)
- (15) Lee S.Y., Kumano K., Nakazaki K., Sanada M., Matsumoto A., Yamamoto G., Nannya Y., **Suzuki R.**, Ota S., Ota Y., Izutsu K., Sakata-Yanagimoto M., Hangaishi A., Yagita H., Fukayama M., Seto M.3, Kurokawa M., Ogawa S. and Chiba S.: Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* (in press)

2. 学会発表

- (1) Atsuta Y., **Suzuki R.**, Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Kodera Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. The 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2008 (Oral presentation), Florence, Italy
- (2) Kodera Y., Yoshimi A., **Suzuki R.**, Atsuta Y., Chan L.L., Li A., Tan P.-L., Hwang W.Y.K., Binh T.V., Chiou T.J., Ghavamzadeh A., Dao-Pei L., Chen P.-M. on behalf of APBMT. Current status of the APBMT registry. The 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2008 (Oral presentation), Florence, Italy
- (3) Yoshimi A., **Suzuki R.**, Atsuta Y., Chan L., Lee A., Tan P., Hwang W., Binh T., Chiou T., Ghavamzadeh A., Dao-Pei L., Chen P. and Kodera Y. on behalf of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). Difference in disease indication and its trend for haematopoietic stem cell transplantation among Asian countries/regions: a report from Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). The 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2008 (Oral presentation), Florence, Italy
- (4) Atsuta Y., **Suzuki R.**, Yamamoto K., Terakura S., Iida H., Kohno A., Naoe T., Yano K., Wakita A., Taji H., Hamaguchi M., Kodera Y., Sao H., Morishima Y., Hamajima N., Morishita Y. and Miyamura K. for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Favorable response to low dose steroid treatment in Japanese patients with chronic GVHD. The 13th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2008 (Oral presentation), Taipei, Taiwan
- (5) Yoshimi A., **Suzuki R.**, Atsuta Y., Lu D.-P., Ghavamzadeh A., Lie A., Chan L.L., Tan P.L., Hwang W.Y.K., Chiou T.-J., Chen P.M., Binh T.V. and Kodera Y. for the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT): Transplant activity survey of APBMT 2007, updated. The 13th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2008 (Oral presentation), Taipei, Taiwan
- (6) Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H.,

- Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., **Suzuki R.** and Ishigatsubo Y.: Rituximab for CD5-positive & CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #208), Lugano, Switzerland
- (7) Izutsu K., Yamaguchi M., **Suzuki R.**, Takada K., Harabuchi Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #229), 2008, Lugano, Switzerland
- (8) Asano N., **Suzuki R.**, Ohshima K., Ishida F., Kagami Y., Yoshino T., Morishima Y. and Nakamura S.: Expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T-cell lymphoma, unspecified and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #235), 2008, Lugano, Switzerland
- (9) Kim W., Au W., Lee J., Suzumiya J., Nakamura S., Kameoka J., Sakai C., Oshimi K., Kwong Y., Liang R., Yiu H., Wong K., Cheng H., Ryoo B., Suh C., Ko Y., Kim K. and **Suzuki R.**: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: A multinational, multicenter, matched controlled study. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #239), Lugano, Switzerland
- (10) 山口素子、中村直哉、**鈴木律朗**、鏡味良豊、岡本昌隆、一迫 玲、吉野 正、鈴木淳司、村瀬卓平、三浦偉久男、大島孝一、錦織桃子、田丸淳一、谷脇雅史、平野正美、森島泰雄、上田龍三、珠玖 洋、中村栄男: De novo CD5 陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫: 120 例における詳細な臨床病理学的検討の結果. 第 70 回日本血液学会総会 (口演) 2008 年 10 月 10 日(金)、京都市 京都国際会議場
- (11) 吉見礼美、熱田由子、飯田美奈子、**鈴木律朗**、小寺良尚: アジア諸国・地域における造血細胞移植適応疾患の動向の比較. 第 70 回日本血液学会総会 (口演) 2008 年 10 月 10 日(金)、京都市 京都国際会議場
- (12) 村田 誠、稲本賢弘、寺倉精太郎、**鈴木律朗**、小寺良尚、直江知樹: 成人血液悪性腫瘍に対する減量強度前処置を用いた骨髄内臍帯血移植法の有効性に関する研究. 第 70 回日本血液学会総会 (ポスター) 2008 年 10 月 10 日(金)、京都市 京都国際会議場
- (13) 浅野直子、**鈴木律朗**、大島孝一、鏡味良豊、石田文宏、吉野 正、森島泰雄、中村栄男: 節性末梢性T細胞リンパ腫におけるケモカインレセプターおよび細胞傷害性分子の発現における関連性について. 第 70 回日本血液学会総会 (口演) 2008 年 10 月 12 日(日)、京都市 京都国際会議場
- (14) 鈴木淳司、伊豆津宏二、**鈴木律朗**、竹尾高明、奥富慶子、村重直子、但馬史人、丸山聡一、青木定夫、田村和夫: 日本の血液診療医の現状: 2005 年アンケート調査より. 第 70 回日本血液学会総会 (ポスター) 2008 年 10 月 12 日(日)、京都市 京都国際会議場
- (15) 熱田由子、**鈴木律朗**、長村登紀子、谷口修一、高橋 聡、甲斐俊朗、坂巻 壽、香西康司、福田隆浩、東 寛、高橋美乃子、岡本真一郎、土田昌宏、河 敬世、森島泰雄、小寺良尚、加藤俊一: 成人急性白血病における非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植成績の白血病型別の比較. 第 70 回日本血液学会総会 (プレナリー) 2008 年 10 月 12 日(日)、京都市 京都国際会議場

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

「リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化
への対策に関する研究」班

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究
(症例登録)

研究分担者 鈴木孝世 滋賀県立成人病センター副院長（兼）血液・腫瘍科部長

研究要旨

強力な免疫抑制作用を有する抗腫瘍剤であるリツキシマブ (R) ならびにステロイド (P) を組み込んだ多剤併用化学療法を施行する未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち、B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化の危険性が高い患者群 (HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性) を対象として、HBV 再活性化の頻度を明らかにする。また、HBV の DNA を定期的に測定することにより、B 型肝炎ウイルス再活性化を早期に検知し、ひいては抗ウイルス薬を投与する対策法 (“preemptive therapy”) を確立する。

A. 研究目的

【研究の背景】

地球環境の悪化並びに高齢化に伴い、我が国におけるリンパ系腫瘍の罹患率は年々増加の一途をとっている。なかでも悪性リンパ腫患者数の増加は著しいものがある。

一方、B 型肝炎は高齢者においては国民病ともいえる感染状況にあり、高齢者群における B 型肝炎既感染率はかなりの高率にのぼる。従って、B 型肝炎既感染である悪性リンパ腫患者数は我が国において、増加している現状である。

わが国の悪性リンパ腫の中心的な病型であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) に対する標準的治療は 1970 年代に開発された CHOP ((シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) 療法であったが、2000 年代に入り、B 細胞に特異的に発現する CD20 抗原に対するキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブの導入により、CHOP 療法との併用より無増悪生存期間および全生存期間ともに有意に延長し、30 年ぶりに標準的治療を更新した。従って、リツキシマブを組み込んだ多剤併用療法は現時点における標準的治療法と認識されている。

ここに、プレドニゾンに代表されるステロイドとリツキシマブは、ともに免疫抑制力が強い薬剤であることから、リツキシマブ併用 CHOP 療法は担がん患者の免疫を抑制する有害事象により、B 型肝炎既感染悪性リンパ腫患者において HBV を再活性化させ、ひいては重症肝炎や劇症肝炎に至る症例が報告されている。

【研究の目的】

安全にリツキシマブを臨床応用するためには早期に HBV の再活性化の有無を確認する必要がある。

この研究の目的は、リツキシマブ (R) +ステロイド (P) 併用化学療法 (R-CHOP、R-CVP、R-THP-COP、R-C-MOPP) を施行する未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち、HBs 抗原陰性の HBV 再活性化ハイリスク群 (HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性) を対象として、①HBV 再活性化の頻度を明らかにすることと②HBV の DNA を定期的に測定し、抗ウイルス薬を投与する対策法 (“preemptive therapy”) を確立することである。

B. 研究方法と倫理面への配慮

【対象】

未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

患者のうち、リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法 (R-CHOP、R-COP、R-THP-COP、R-C-MOPP 6-8 コース) を施行する HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク (HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性) 患者群。

【方法】

1) 適格条件 (後述) をすべて満たし、文書による同意を得た症例をデータセンター (C-SHOT) へ登録する。

2) 治療前 HBV-DNA が陰性であることを確認したのち、治療を開始する。

3) 月 1 回の頻度で HBV-DNA 定量検査を行い、登録後 1.5 年まで前方向的にモニタリングする (研究費負担)。検体は連結可能匿名化され、外注検査会社 (SRL) に送付し、HBV-DNA 量を測定する。

4) HBV 再活性化 (HBV-DNA 陽性化) が認められた場合には、慢性 B 型肝炎として治療介入を行う。平成 18 年度厚生労働省 B 型肝炎の治療ガイドラインに基づいて、エンテカピルの使用を推奨する。

【エンドポイント】

HBV 再活性化割合

【目標症例数】

H321 例

積算根拠：HBV 再活性化割合の仮の点推定値を 5% とした場合、区間推定幅が点推定値の $\pm 2.5\%$ とすると、292 例が必要となる。脱落例などを 10% 見込むとすると、321 例が必要となる。

【登録期間】

2 年間

【追跡期間】

HBV-DNA モニタリング期間として登録後 1.5 年間、追跡期間は 1 年間 (登録後 1.5 年目から 2.5 年目まで)

【倫理面への配慮】

適切な症例選択規準と各多剤併用化学療法における中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保している。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守している。

1) 研究実施計画書の institutional review board (IRB) による審査・承認が得られた施設のみが症例を登録する。

2) 説明文書を用いて十分な説明を行い考慮の時間を設けた後、自由意志に基づく同意を患者本人よ

り文書で得る。

3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。

4) 必要に応じ、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による、臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

滋賀県立成人病センターでは、平成 20 年 6 月に倫理委員会 (施設 IRB) において当臨床試験の承認を得た。

平成 21 年 2 月 28 日 (土) までに、未治療進行期で下記の症例登録条件を満たす CD20 陽性 DLBCL 患者 1 症例を登録し、治療計画に従って治療を実施している。現在まで、治療による予期しない有害事象や Grade3 以上の非血液毒性は観察されていない。

【症例登録条件】

- ① 生検にて病理組織学的に B 細胞性非ホジキンリンパ腫と診断されている。
- ② 免疫組織化学検査もしくはフローサイトメトリー検査にてリンパ腫細胞の CD20 抗原陽性が確認されている。
- ③ HBs 抗原陰性 (-) 症例のうち、HBc 抗体陽性 (+) もしくは HBs 抗体陽性 (+) (HBc 抗体および HBs 抗体両方陽性を含む) である。
- ④ これまでに全身化学療法歴がない (手術および局所放射線照射の既往は問わない)。
- ⑤ 下記にあげるリツキシマブ＋ステロイド併用化学療法を予定している。

R-CHOP 6-8 コース、R-CVP 6-8 コース、R-THP-COP 6-8 コース、R-C-MOPP 6-8 コース

- ⑥ 年齢が 20 歳以上 79 歳以下であること。
- ⑦ PS (ECOG) が 0-2 であること。
- ⑧ 十分な肝・腎・心・肺機能を有すること。
 - 1) ALT、AST ともに施設基準値の上限の 5 倍以下
 - 2) 総ビリルビン (T-Bil) $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - 3) 血清 Cre $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - 4) SpO₂ $\geq 93\%$ (room air)
 - 5) 十二誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を要する心室性不整脈のい

ずれをも認めない

6) 心エコーによる左心駆出率 $\geq 50\%$

- ⑨ 本人により本臨床試験について文書による同意が得られている

D. 考察

新規分子標的薬であるリツキシマブ、ならびにステロイドを組み込んだ多剤併用化学療法 R-CHOP は未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法である。HBV の DNA を定期的に測定し、早期に HBV 再活性化を把握することを目的とした本研究を通じて得られる成果は、我が国に多い B 型肝炎既感染悪性リンパ腫患者に対する安全な治療に寄与するものと思われる。

B 型肝炎既感染悪性リンパ腫患者に対する免疫抑制剤を組み込んだ治療において、HBV-DNA のモニタリングが保険適応となることが望まれる。

E. 結論

治療計画に基づいて 1 例の症例を登録し、プロトコル治療を行っている。現時点までに特段の有害事象は認めず、HBV の再活性化も認めていない。

G. 研究発表

平成 20 年度における当該臨床試験に関する学会発表並びに論文掲載はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

「リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化
への対策に関する研究」班

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究
(症例登録)

研究分担者 渡辺 隆 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部医長

研究要旨

症例登録を積極的に行い、個々の登録症例に関する臨床的背景や臨床経過を
詳細に検討することにより、B型肝炎ウイルス再活性化との関連性を検証する。

A. 研究目的

本研究全体における多数例の解析では検証が困難な、個々の登録症例に関する臨床データの詳細な検討により、B型肝炎ウイルス再活性化との関連性を検証する。

B. 研究方法

当院における登録症例に関する臨床データを詳細に検討する。

(倫理面への配慮) 院内倫理審査委員会で承認された本研究に関連して通常診療レベルにおいて把握し得る診療情報に基づくため、倫理面で問題となる影響はない。

C. D. E. 研究結果、考察、結論

試験開始から平成21年2月12日の時点で、当院から3人が登録された。第1例目は平成20年12月2日に登録され、あとの2例は平成21年1月に登録されたばかりであり、治療およびモニタリングが開始されたばかりである。いずれもこれまでのところ特記すべき事象は認められず、HBV-DNAは陰性を維持している。効果判定に必要な PET/CT などの準備をした。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, Kim SW, Kobayashi Y, Tobinai K. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. Int J Hematol 88: 443-447, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

「リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化
への対策に関する研究」班

研究課題 化学療法後に発症する De novo B 型肝炎の検討

研究分担者 田中 榮司 信州大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：近年、免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法施行中・後に HBV 既往感染者から B 型急性肝炎を発症する de novo B 型急性肝炎による死亡例の報告がされている。日本肝臓学会認定施設を中心に行った全国調査では de novo AHB が 23 例報告され、劇症化症例は 5 例（22%）であった。劇症化症例は非ホジキンリンパ腫の比率、リツキシマブを含む化学療法の使用率が高く、全例死亡していた。全例肝炎発症後に核酸アナログ薬を内服していたが劇症化を防ぐことはできなかった。本研究の結果をもとに「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」が作成された。「リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する研究」にてガイドラインの検証を行い、最終的には予防法・治療法を確立し、提言する必要がある。

共同研究者
梅村武司 信州大学医学部消化器内科 助教

に診療した全ての de novo AHB と急性 B 型肝炎の症例数、劇症化した症例数、死亡者数についてアンケートで回答を依頼した。

A. 研究目的

De novo B 型急性肝炎（以下 de novo AHB）とは HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性/HBs 抗体陽性者で悪性疾患などの疾病のため免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法を施行中・後に急性 B 型肝炎を発症するものを言う。発症すると重症・劇症肝炎となり死に至ることが多く、注意を要する病態である。

本邦での多数例での報告はされていないことから全国調査を行い de novo AHB の発生状況、臨床的特徴について検討した。

B. 研究方法

全国疫学調査を行い de novo AHB の発生数と急性 B 型肝炎における de novo AHB の頻度、重症度、死亡率を明らかにするため、日本肝臓学会認定施設 230 病院に 2000 年から 2004 年の間

C. 研究結果

最終的に 63 施設からアンケートの返答があった。登録のあった総患者数は 552 例で、内訳は de novo AHB 23 例（4%）、残りの 529 例（96%）は通常の急性 B 型肝炎であった。劇症化率は de novo AHB と急性 B 型肝炎では 5 例（22%）と 45 例（9%； $P = 0.048$ ）であった。劇症化例の死亡率は 5 例（100%）と 21 例（47%； $P = 0.031$ ）と de novo AHB で有意に高率であった。

De novo AHB で劇症化した症例では原疾患が非ホジキンリンパ腫の割合（100% vs. 44%； $P = 0.046$ ）、リツキシマブ使用率（100% vs. 22%； $P = 0.004$ ）、肝不全による死亡率（100% vs. 6%； $P < 0.001$ ）が高値であった。劇症化例では de novo AHB 発症後に全例核酸アナログが投与され

たが予防することはできなかった。HBV DNA 量、HBV 遺伝子型、プレコア、コアプロモーター遺伝子変異についても検討したが両群で差は認めなかった。

D. 考察

劇症化した de novo AHB の特徴は 1) 原疾患が非ホジキンリンパ腫、2) リツキシマブを含むレジメンが使われていた、3) 発症後に核酸アナログを投与しても死亡率 100%であった。本データは既に発症した de novo AHB が肝臓内科に加療目的で紹介された症例のまとめである。よって、リツキシマブを用いたリンパ腫の治療を実際に行っている血液内科の施設が中心となって前向きに症例を集める必要がある。本研究のデータを参照にして厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「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」班と厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班との共同で「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」を発表しており検証する事が重要である。

E. 結論

「リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する研究」で前向きコホートにて免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドラインの検証を行い、最終的には予防法・治療法を確立し、提言する必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

梅村武司、田中榮司、清澤研道、他：免疫抑制・化学療法中に発生する B 型肝炎ウイルス再活性化の検討～全国調査より～ 第 44 回日本肝臓学会総会、松山、2008

2. 論文発表

Umemura T, **Tanaka E**, Kiyosawa K, Kumada H, the Japan de novo Hepatitis B Research Group. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:e52-56.

Tanaka E, Umemura T. History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the world. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2008;1:83-86.

坪内博仁、熊田博光、清澤研道、**田中榮司**他：免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策。肝臓 2009;50:38-42.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容についてはなし

「リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中のB型肝炎ウイルス再活性化
への対策に関する研究」班

研究課題：造血器悪性腫瘍治療後のHBV再活性化に対する方策

研究分担者：田中靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学 准教授

研究要旨：造血器悪性腫瘍治療後のHBV再活性化例の臨床像とウイルス学的特長からみたその方策について検討した。治療前HBs抗原陰性で造血器悪性腫瘍に対して同種造血幹細胞移植を施行した28例中3例(10.7%)と悪性リンパ腫に対する化学療法を施行した138例中1例(0.72%)にHBV再活性化を認めた。治療前HBs抗体陽性が2例、HBc抗体陽性が4例であった。HBV再活性化後は全例に核酸アナログ製剤の投与を行い、3例は肝炎沈静化したが、1例は遺伝子型BjかつPC変異株で重症肝炎のため死亡した。治療前のHBs抗原陰性時期の保存血清から4症例中2例でHBV-DNAが検出され、再活性化後のHBV遺伝子配列と100%一致した。造血器悪性腫瘍治療後に発生するHBV再活性化対策として治療前のHBV関連マーカーの検索とHBV-DNAによるモニタリングによる早期の抗ウイルス療法が有用と考えられた。またHBV再活性化の頻度、肝炎重症度とHBVウイルス変異との関連が示唆された。

共同研究者氏名
菅内文中、楠本茂、溝上雅史、上田龍三

名古屋市立大学大学院医学研究科
国立国際医療センター国府台病院肝炎・
免疫研究センター

よび最近では悪性リンパ腫に対するリツキシマブ+ステロイド併用によりHBV再活性化のリスクが増すと報告がされている。

今回は、当院におけるHBV再活性化の実態を報告する。

A. 研究背景・目的

慢性B型肝炎の自然経過はB型肝炎ウイルス(HBV)の増殖と宿主の免疫反応のバランスに依存している。急性B型肝炎治療後も、HBVは肝臓や末梢血単核球中に存在していることが知られている。すなわち、過去にHBVに暴露された患者において、免疫反応が抑制されたときにウイルスが再増殖、再活性化するリスクを常に持っているといえる。すなわち、HBs抗原陰性例でもステロイド併用化学療法、造血幹細胞移植(同種>自家)、臓器移植お

B. 研究方法

2005年1月から2007年12月に、治療前HBs抗原陰性で造血器悪性腫瘍に対して同種造血幹細胞移植を施行した28例および悪性リンパ腫に対して化学療法を施行した138例を対象とした。HBV再活性化例については治療前および再活性化後の保存血清よりHBV遺伝子型、precore(PC)、core promoter(CP)領域の塩基配列を決定した。また各再活性化症例から1.24倍長のHBVクローンを作成後、*in vitro*複製モデルを用いてウイルス変異と複製効

率について比較検討した。

(倫理面への配慮)

患者血清については書面上で同意書を取得している。

C. 研究結果

同種造血幹細胞移植施行を施行した28例中3例(10.7%)と悪性リンパ腫に対する化学療法を施行した138例中1例(0.72%)にHBV再活性化を認めた。再活性化例の平均年齢は49±10、男女比は3:1。治療前HBs抗体陽性が2例、HBc抗体陽性が4例であった。HBV再活性化後は全例に核酸アナログ製剤の投与をおこなった。3例で肝炎沈静化を認めたが、1例は重症肝炎で死亡した。HBV遺伝子型はBj 2例、Ce 2例であった。CP(1762/1764)配列は全例が野性株でPC(1896)変異株は1例に認めた。遺伝子型BjかつPC変異株の1例は重症肝炎による死亡例であった。治療前のHBs抗原陰性時期の保存血清から4症例中2例でHBV-DNAが検出され、再活性化後のHBV遺伝子配列と100%一致した。HBV複製モデルを用いた再活性化例の各HBVクローン間の比較検討では、遺伝子型BjかつPC変異陽性例のHBVクローンで複製がより亢進しておりHBV再活性化後肝炎の重症・劇症化への関与が示唆された。

D. 考察

当院におけるHBc抗体またはHBs抗体陽性例は23.2%(899/3,874)であり、いわゆるHBV既往感染群に限定すると、造血器悪性腫瘍治療後に発生するHBV再活性化率は約50%、悪性リンパ腫に対する化学療法後の再活性化は約5%という

ことになる。造血器悪性腫瘍治療後に発生するHBV再活性化対策として治療前のHBV関連マーカーの検索とHBV-DNAによるモニタリングによる早期の抗ウイルス療法が有用と考えられた。またHBV再活性化の頻度、肝炎重症度とHBVウイルス変異との関連が示唆された。

E. 結論

今回の研究課題であるリツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中のB型肝炎ウイルス再活性化への対策として、HBV-DNAモニタリングが重要であることがわかった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sugiyama M, **Tanaka Y**, Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Hino K, Sakaida I, Mizokami M. Direct Cytopathic Effects of Particular Hepatitis B Virus Genotypes in uPA/SCID Mouse with Human Hepatocytes. *Gastroenterology*. 2009;136(2):652-62.

Yuen MF, **Tanaka Y**, Fong DYT, Fung J, Wong DKH, Yuen JCH, But DYK, Chan AOO, Wong BCY, Mizokami M, Lai CL. Independent Risk Factors and Predictive Score for the Development of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50(1):80-8.

Togashi H, Hashimoto C, Yokozawa J, Suzuki A, Sugahara K, Saito T, Yamaguchi I, Badawi H, Kainuma N, Aoyama M, Ohya H, Akatsuka T, Tanaka Y, Mizokami M, Kawata S. What can be revealed by extending the sensitivity of HBsAg detection to below the present limit? J Hepatol. 2008; 49(1):17-24.

Trinks J, Cuestas ML, Tanaka Y, Mathet VL, Minassian ML, Rivero CW, Benetucci JA, Gimenez ED, Segura M, Bobillo MC, Corach D, Ghiringhelli PD, Sánchez DO, Avila MM, Peralta LA, Kurbanov F, Weissenbacher MC, Simmonds P, Mizokami M, Oubiña JR. Two simultaneous hepatitis B virus epidemics among injecting drug users and men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina: characterization of the first D/A recombinant from the American continent. J Viral Hepat. 2008; 15(11):827-38.

Kajiwarra E, Tanaka Y, Oohashi T, Uchimura K, Sadoshima S, Kinjo M, Mizokami M. Hepatitis B caused by a hepatitis B surface escape mutant. J Gastroenterol. 2008; 43(3):243-247.

2. その他の発表

Sugauchi F, Tanaka Y, Sakamoto T, Kusakabe A, Matsuura K, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Influences of hepatitis B virus genotype and precore mutations

on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 31 - November 4, 2008. San Francisco.

Viral genotyping/sequencingの臨床.

B型・C型肝炎ウイルス

genotyping/sequencingの臨床的意義. 田中靖人, 溝上雅史.

第12回日本肝臓学会大会. 平成20年10月1-2日. 東京.

姜貞憲, 矢根 圭, 松居剛志, 田中靖人, 溝上雅史. ワークショップ2: B型肝炎ウイルスの治療. HBV再活性化症例における血中HBV markerの経時的検討. 第44回日本肝臓学会総会. 平成20年6月5-6日. 愛媛.

II. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

Ⅲ. 研究成果の刊行一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
○楠本茂、田中靖人	悪性リンパ腫治療中のB型肝炎ウイルス再活性化とその対策	飛内賢正	よくわかる悪性リンパ腫のすべて	永井書店	東京	2008年	361-371
○楠本茂、田中靖人	肝炎ウイルスキャリアへの対策	堀田知光、飛内賢正、木下朝博	悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第3版	南江堂	東京		in press
木下朝博	第10章 血液腫瘍 3. 濾胞性リンパ腫	中川和彦、勝俣範之、西尾和人、島清彦、朴成和	Cancer Treatment Navigator	メディカルレビュー社	東京	2008	198-199
	C. 血液疾患の症候と所見を学ぶ リンパ節腫脹	小澤敬也、直江知樹、坂田洋一	講義録 血液・造血器疾患学	メジカルビュー社	東京	2008	58-59
	C. 血液疾患の症候と所見を学ぶ 脾腫	小澤敬也、直江知樹、坂田洋一	講義録 血液・造血器疾患学	メジカルビュー社	東京	2008	60-61
	D. 血液学的検査の基本を学ぶ リンパ節生検	小澤敬也、直江知樹、坂田洋一	講義録 血液・造血器疾患学	メジカルビュー社	東京	2008	82-83

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
○Umemura T, <u>Tanaka E</u> , Kiyosawa K, Kumada H, the Japan de novo Hepatitis B Research Group.	Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan.	Clinical Infectious Diseases	47	e52-56	2008
○ <u>Tanaka E</u> , Umemura T	History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the world.	Clinical Journal of Gastroenterology	1	83-86	2008
○坪内博仁、 <u>田中榮司</u> 、 <u>溝上雅史</u> 、 <u>田中靖人</u> 、他	免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策	肝臓	50	38-42	2009

Ri M, Iida S, Ishida T, Ito A, Yano H, Inagaki A, Ding J, Kusumoto S , Komatsu H, Utsunomiya A, Ueda R .	Bortezomib-induced apoptosis in mature T-cell lymphoma cells partially depends on upregulation of Noxa and functional repression of Mcl-1.	Cancer Sci.	4	[Epub ahead of print]	2008
Ito A, Ishida T, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Sato F, Takino H, Mori F, Ri M, Kusumoto S , Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R .	Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL-2Rgamma(null) mouse model.	Cancer Immunol Immunother.	2	[Epub ahead of print]	2008
Yano H, Kayukawa S, Iida S, Nakagawa C, Oguri T, Sanda T, Ding J, Mori F, Ito A, Ri M, Inagaki A, Kusumoto S , Ishida T, Komatsu H, Inagaki H, Suzuki A, Ueda R .	Overexpression of carboxylesterase-2 results in enhanced efficacy of topoisomerase I inhibitor, irinotecan (CPT-11), for multiple myeloma.	Cancer Sci	99	2309-14	2008
Yano H, Ishida T, Imada K, Sakai T, Ishii T, Inagaki A, Iida S, Uchiyama T, Ueda R .	Augmentation of antitumor activity of defucosylated chimeric anti-CCR4 monoclonal antibody in SCID mouse model of adult T-cell leukaemia/lymphoma using G-CSF.	Br J Haematol	140	586-589	2008
Zhao C, Inoue J, Imoto I, Otsuki T, Iida S, Ueda R , Inazawa J.	Pou2AF1, an amplification target at 11q23, promotes growth of multiple myeloma cells by directly regulating expression of a B-cell maturation factor, TNFRSF17.	Oncogene	27	63-75	2008
Li C., Hibino M., Komatsu H., Sakuma H., Sakakura T., Ueda R , Eimoto T., Inagaki H.	primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the prostate: tumor relapse 7 years after local therapy.	Pathol Int.	58	191-5	2008
Ohmura Y., Yoshikawa K., Saga S., Ueda R , Kazaoka Y., Yamada S	Combinations of tumor-specific CD8+ CTLs and anti-CD25 mAb provide improved immunotherapy.	Oncol Rep.	19	1265-70	2008
Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R , Kgami Y, Okamoto M, Ichinohasama R, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Ohshima K, Nishikori M, Tamaru J, taniwaki M, Hirano M, Morishima Y, Ueda R , Shiku H, Nakamura S	De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. Haematologica.	Haematologica	93	1195-202	2008
Kondo E., Tanaka T., Miyake T., Ichikawa T., Hirai M., Adachi M., Yoshikawa K., Ichimura K., Ohara N., Moriwaki A., Date I., Ueda R , Yoshino T.	Potent synergy of dual antitumor peptides for growth suppression of human glioblastoma cell lines.	Mol Cancer Ther.	7	1461-71	2008

Kikuchi M, Inagaki T, hanaki H, Harada S, Ueda R	Effects of olopatadine in limited scleroderma with peripheral eosinophils.	Geriatr Gerontol Int.	8	204-8	2008
Tsuruo T, Hirohashi, S, Nakamura Y, Ueda, R , Takahashi T.	japanese journal of Cancer Research becomes "Cancer Science".	Cancer Sci.			2008
Ikegami T, Matsuki Y, Tanaka Y, Mizokami M , Honda A, Hirayama T, Saito Y, Matsuzaki Y.	Impact of determination of hepatitis B virus subgenotype and pre-core/core-promoter mutation for the prediction of acute exacerbation of asymptomatic carriers.	Hepato Res.			in press
Kurbanov F, Tanaka Y, Kramvis A, Simmonds P, Mizokami M .	When should "I" consider a new hepatitis B virus genotype?	J Virol.	82	8241-2	2008
Khan A, Tanaka Y, Saito H, Ebinuma H, Sekiguchi H, Iwama H, Wakabayashi G, Kamiya T, Kurbanov F, Elkady A, Mizokami M .	Transmission of Hepatitis B virus (HBV) Genotypes among Japanese Immigrants and Natives in Bolivia.	Virus Res.	132	174-80	2008
Elkady A, Tanaka Y, Kurbanov F, Oynsuren T, Mizokami M .	Virological and clinical implication of core promoter C1752/V1753 and T1764/G1766 mutations in hepatitis B virus genotype D infection in Mongolia.	J Gasrotol Hepatol.	23	474-81	2008
Khan A, Kurbanov F, Tanaka Y, Elkady A, Sugiyama M, Dustov A, Mizokami M .	Epidemiological and clinical evaluation of hepatitis B, hepatitis C and delta hepatitis viruses in Tajikistan.	J Med Virol.	80	268-76	2008
Oki Y, Ogura M , et al.	Phase II study of a salvage regimen using cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide, and rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma.	Cancer Science	99	179-184	2008
Ogura M	Recent therapeutic progress in non-Hodgkin lymphoma: focusing on diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma	Rinsho Ketsueki	49	1434-1450	2008
Tobinai K, Watanabe T, Ogura M , et al	Japanese phase II study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma.	Cancer Science	100	158-164	2009 Jan.

Junji Hiraga., <u>Kinoshita, T.</u> , et al.,	Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance Blood, in press.	Blood			in press
Asano, N., <u>Kinoshita, T.</u> , et al.,	Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in elderly patients.	Blood			in press
Xu, J., <u>Kinoshita, T.</u> , et al.,	Clinical significance of nuclear non-phosphorylated beta-catenin in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome.	Br J Haematol	140	394-401	2008
Shimoyama, Y., <u>Kinoshita, T.</u> , et al.,	Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease.	Cancer Sci	99	1085-1091	2008
Shimada, K., <u>Kinoshita, T.</u> , et al.,	Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan.	J Clin Oncol	26	3189-3195	2008
<u>Kinoshita, T.</u> , et al., Shimada, K.,	Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.	Int J Hematol	88	149-153	2008
Shimada, K., <u>Kinoshita, T.</u> , et al.,	Sustained remission after rituximab-containing chemotherapy for intravascular large B-cell lymphoma.	J Clin Exp Hematop	48	25-28	2008
Inamoto Y., <u>Suzuki R.</u> , Kuwatsuka Y., Yasuda T., Takahashi T., Tsujimura A., Sugimoto K., Oba T., Terakura S., Atsuta Y., Murata M., Ito M., Koderu Y. and Miyamura K.	Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen.	Biol Blood Marrow Transplant	14	43-49	2008
Nomura Y., Karube K., <u>Suzuki R.</u> , Ying G., Takeshita M., Hirose S., Nakamura S., Yoshino T., Kikuchi M. and Ohshima K.	High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathologic study of 72 Japanese patients.	Cancer Sci.	99	246-252	2008

Yamaguchi M., Suzuki R. , Kwong Y.-L., Kim W.S., Hasegawa Y., Izutsu K., Suzumiya J., Okamura T., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.	Phase I study of SMILE chemotherapy for advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma/leukemia.	Cancer Sci	99	1016-1020	2008
Narimatsu H., Yokozawa T., Iida H., Tsuzuki M., Hayakawa M., Takeo T., Iino M., Ichihashi T., Kato C., Sawamoto A., Sao H., Yanada M., Emi N., Kiyoi H., Yamaguchi T., Naoe T., Suzuki R. and Sugiura I	Clinical characteristics and outcomes in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan.	Leukemia	22	428-432	2008
Suzuki R. , Takeuchi K., Ohshima K. and Nakamura S.	Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues.	Hematol Oncol	26	66-72	2008
Kimura H., Ito Y., Suzuki R. and Nishiyama Y.	Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: its significance and application in each EBV-associated disease.	Rev Med Virol	18	305-319	2008
Narimatsu H., Iino M., Ichihashi T., Yokozawa T., Hayakawa M., Kiyoi H., Takeo T., Sawamoto A., Iida H., Tsuzuki M., Yanada M., Naoe T., Suzuki R. and Sugiura I.	Clinical significance of minimal residual disease in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan.	Int J Hematol	88	154-158	2008
Ennishi D., Takeuchi K., Yokoyama M., Asai H., Mishima Y., Terui Y., Takahashi S., Komatsu H., Ikeda K., Yamaguchi M., Suzuki R. , Tanimoto M. and Hatake K.	CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy.	Ann Oncol	19	1921-1926	2008
Lee J., Au W.Y., Park M.J., Suzumiya J., Nakamura S., Kameoka J.-I., Sakai C., Oshimi K., Kwong Y.-L., Liang R., Yiu H., Wong K.-H., Cheng H.-C., Ryoo B.-Y., Suh C., Ko Y.H., Kim K., Lee J.-W., Kim W.S. and Suzuki R.	Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study.	Biol Blood Marrow Transplant	14	1356-1364	2008
Atsuta Y., Suzuki R. , Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Koderu Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network.	Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia.	Blood			in press

Inamoto Y., Ito M., Suzuki R. , Nishida T., Nishiwaki S., Iida H., Kohno A., Murata M., Sawa M., Oba T., Yanada M., Naoe T., Ichihashi R., Fujino M., Yamaguchi T., Morishita Y., Hirabayashi N., Kodera Y. and Miyamura K.	Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy (i-TAM)	Bone Marrow Transplant				in press
Kuwatsuka Y., Miyamura K., Suzuki R. , Kasai M., Maruta A., Ogawa H., Tanosaki R., Takahashi S., Koda K., Yago K., Atsuta Y., Yoshida T., Sakamaki H. and Kodera Y.	Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes.	Blood				in press
Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H., Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., Suzuki R. and Ishigatsubo Y.	The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma.	Hematol Oncol				in press
Lee S.Y., Kumano K., Nakazaki K., Sanada M., Matsumoto A., Yamamoto G., Nannya Y., Suzuki R. , Ota S., Ota Y., Izutsu K., Sakata-Yanagimoto M., Hangaishi A., Yagita H., Fukayama M., Seto M.3, Kurokawa M., Ogawa S. and Chiba S.	Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma.	Cancer Sci				in press
Yokoyama H., Watanabe T. , Maruyama D., Kim SW, Kobayashi Y, Tobinai K.	Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature.	Int J Hematol	88	443-447		2008
Sugiyama M., Tanaka Y. , Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Hino K, Sakaida I, Mizokami M.	Direct Cytopathic Effects of Particular Hepatitis B Virus Genotypes in uPA/SCID Mouse with Human Hepatocytes.	Gastroenterology.	136	652-62		2009
Yuen MF, Tanaka Y. , Fong DYT, Fung J, Wong DKH, Yuen JCH, But DYK, Chan AOO, Wong BCY, Mizokami M. , Lai CL.	Independent Risk Factors and Predictive Score for the Development of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B.	J Hepatol	50	80-8		2009

Togashi H, Hashimoto C, Yokozawa J, Suzuki A, Sugahara K, Saito T, Yamaguchi I, Badawi H, Kainuma N, Aoyama M, Ohya H, Akatsuka T, Tanaka Y, Mizokami M, Kawata S.	What can be revealed by extending the sensitivity of HBsAg detection to below the present limit?	J Hepatol.	49	17-24	2008
Trinks J, Cuestas ML, Tanaka Y , Mathet VL, Minassian ML, Rivero CW, Benetucci JA, Gimenez ED, Segura M, Bobillo MC, Corach D, Ghiringhelli PD, Sánchez DO, Avila MM, Peralta LA, Kurbanov F, Weissenbacher MC, Simmonds P, Mizokami M , Oubiña JR.	Two simultaneous hepatitis B virus epidemics among injecting drug users and men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina: characterization of the first D/A recombinant from the American continent.	J Viral Hepat.	15	827-38	2008
Kajiwara E, Tanaka Y , Oohashi T, Uchimura K, Sadoshima S, Kinjo M, Mizokami M.	Hepatitis B caused by a hepatitis B surface escape mutant.	J Gastroenterol.	43	243-247	2008