

日～3日.東京

- (3) 楠本茂：免疫抑制患者におけるウイルス再活性化 第73回日本血液学会  
学術総会 教育講演T-6 2011年10月  
名古屋

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

B型劇症肝炎の解析

分担研究者 井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座  
座消化器疾患・生活習慣病学 准教授

**研究要旨:** 劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査(2005～2009年)に報告されたB型劇症肝炎の実態について解析した。HBV再活性化例は高齢で、亜急性型および遅発性肝不全が多く、予後も不良であることが明らかになった。また血清ALT値が低いにも関わらず、肝予備能が低下しておりHBV-DNA量も高値であった。一方、その基礎疾患と治療法の解析から、非ホジキンリンパ腫およびMALTリンパ腫におけるリツキシマブ併用化学療法がHBV再活性化による劇症肝炎の高リスク因子となることが確認されたが、ステロイドまたはアントラサイクリン系化学療法剤投与例、末梢血幹細胞移植後にもde novo B型肝炎による劇症化例がみられており、これらの治療法におけるde novo B型肝炎の発生率等を明らかにする必要性が考えられた。また、HBs抗原陽性例における再活性化は膠原病および関節リウマチのステロイドまたはメソトレキセート投与例にも発生していた。以上の結果から、悪性リンパ腫以外の血液悪性腫瘍、固形癌および膠原病領域におけるHBV再活性化の実態を明らかにして、その劇症化予防につながることの重要性が考えられた。また、de novo B型肝炎発症後に夫婦間感染をきたした成人T細胞白血病リンパ腫の1例を解析した。これまでHBV再活性化後の家族内感染は自験例以外に3例報告されている。自験例同様、3例すべてが血液悪性腫瘍（非ホジキンリンパ腫1例、慢性骨髄性白血病2例）であった。

共同研究者

岡本宏明 自治医科大学医学部

感染・免疫学講座ウイルス学部門

桶谷 真 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

消化器内科 講師

宇都浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

消化器疾患・生活習慣病学 講師

森内昭博 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

消化器内科 助教

玉井 努 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

消化器内科 特任助教

熊谷公太郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

消化器疾患・生活習慣病学

馬渡誠一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

消化器疾患・生活習慣病学

A. 研究目的

HBVキャリア（HBs抗原持続陽性者）にステロイドなどによる免疫抑制・化学療法を実施するとHBVが急激に増殖、すなわちHBVが再活性化され、さらに免疫抑制・化学療法終了後に免疫学的な均衡の破綻によって致死的な重症肝炎が発症する可能性がある。一方、臨床的には治癒状態（既感染）と考えられていたHBs抗原陰性でHBc抗体ないしはHBs抗体陽性例において、強力な免疫抑制・化学療法後にHBVが再活性化して発症するde novo B型肝炎が問題となっている。de novo B型肝炎は劇症化率が高く、一旦劇症化すれば極めて生命予後不良の疾患であり、その実態を明らかとし、対策を確立することは急務である。

今回、劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査で

ータ（2005～2009年）を用いて、B型劇症肝炎およびHBV再活性化による劇症肝炎症例について解析した、また本年度経験したde novo B型肝炎発症後に夫婦間感染をきたした成人T細胞白血病リンパ腫の1例について検討した。

## B. 研究方法

1. 劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査（2004年～2009年）のデータを用いてB型劇症肝炎およびHBV再活性化による劇症肝炎症例について検討した。
2. de novo B型肝炎発症後に夫婦間感染をきたした成人T細胞白血病リンパ腫の1例について、その保存血清を用いて種々のHBVマーカーの経時変化および肝組織所見を検討し、さらにHBV遺伝子の全塩基配列を決定した。

## C. 研究結果

1. 劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査におけるB型劇症肝炎およびHBV再活性化による劇症肝炎症例の解析

(1) B型劇症肝炎の臨床背景：2005～2009年に劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査に登録されたB型劇症肝炎のうち、判定不能例を除いた163例（急性感染91例、キャリアからの急性発症35例、HBV再活性化37例）を対象とした（表1）。HBV再活性化例では、急性感染例およびキャリアからの急性発症例に比して、有意に年齢が高く、亜急性型および遅発性肝不全が多く、予後も不良で、またHBV-DNA量が高値であった。またHBV再活性化例およびキャリアからの急性発症例では、急性感染例に比して有意に血清ALT値が低く、総ビリルビン値が高く、プロトロンビン時間（%）が延長していた。

(2) HBV再活性化例の臨床背景：2005年～2009年の全国調査に登録されたHBV再活性化例37例のうち、HBs抗原陽性キャリアからの再活性化は20例で、17例がHBs抗原陰性例からの再活性化（de novo B型肝炎）であった（表2）。これらの症例の臨床背景を解析したところ、de novo B型

肝炎では優位に年齢が高く、de novo B型肝炎全例が亜急性型または遅発性肝不全であり、急性型はみられなかった。また、HBs抗原陽性例の50%が免疫抑制療法中にHBV再活性化をきたしているのに対し、HBs抗原陰性例の82%が免疫抑制療法後にHBV再活性化をきたしていた。

(3) HBV再活性化例の基礎疾患と治療：HBs抗原陽性例の55%（11/20）、HBs抗原陰性例の94%（16/17）が血液悪性腫瘍で、非ホジキンリンパ腫またはMALTリンパ腫はそれぞれ50%（5/10）、76%（13/17）を占めていた。血液悪性腫瘍以外では、HBs抗原例で固形癌15%、膠原病10%、関節リウマチ20%であり、HBs抗原陰性例では固形癌が1例（6%）みられた。基礎疾患に対する治療としてはリツキシマブ併用化学療法がHBs抗原陽性例の45%（9/10）、HBs抗原陰性例の76%（13/17）に施行されていた。その他、ステロイド、アントラサイクリン系の化学療法剤、メソトレキセートなどの投与例でHBV再活性化が認められた。

2. de novo B型肝炎発症後に夫婦間感染をきたした成人T細胞白血病リンパ腫の1例の解析

(1) 症例1：48歳男性。2003年に鼻腔内腫瘍を契機に、成人T細胞白血病リンパ腫（ATLL）と診断され、ガンマナイフ、インターフェロン療法を施行された。2009年8月にATLLが再発し、全身化学療法を施行され、完全寛解の状態となり、2010年3月、同種末梢血幹細胞移植を施行された。移植に際してシクロスポリンを投与されたが、11月より自己判断でシクロスポリンを減量していた。12月上旬より倦怠感、尿の黄染を認め当院受診、AST 2129 IU/L、ALT 3526 IU/L、HBs抗原陽性でB型肝炎の診断で当科入院。入院時血液検査では、HBs抗体陰性、IgM-HBc抗体陽性（9.57 S/CO）、HBc抗体（CLIA）陽性（9.11 S/CO）、HBe抗原陽性（21.81 S/CO）、HBe抗体陽性（60.44%）、HBV-DNA 5.0 log copies/ml、その他のウイルスマーカーや自己抗体は陰性であった。

同種末梢血幹細胞移植前（2010年3月）、HBsAg陰性、HBc抗体陽性であり、*de novo* B型肝炎と診断した。エンテカビル内服を開始したところ肝炎は速やかに軽快した。入院5日目に施行した肝生検では、門脈域から肝小葉全体にリンパ球浸潤を認め、幹細胞壊死が散見されたが、門脈域の線維性拡大なく、急性肝炎像と考えられた。

(2) 症例2：31歳女性。症例1の妻。2011年2月中旬に発熱、食欲不振を主訴に近医受診。T-bil 2.7 mg/dl, AST 5539 IU/l, ALT 6534 IU/l, LDH 2156 IU/l, ALP 435 IU/l,  $\gamma$ -GTP 105 IU/l と高値を認め、夫の病歴から B型肝炎を疑われ当科入院。HBs 抗原陽性、HBs 抗体陰性、HBc 抗体陽性（6.64 S/CO）、IgM-HBc 抗体陽性（23.5 S/CO）、HBe 抗原陽性（6.11 S/CO）、HBe 抗体陽性（81.74%）、HBV-DNA 6.0 log copies/ml で、B型急性肝炎と診断した。PT 38%と急性肝炎重症型に進展したが劇症化することなく軽快した。

(3) HBV-DNA 全塩基配列の比較：症例1および症例2の血清より HBV-DNA を単離し、全塩基配列（3215塩基長）を決定して比較解析した。いずれの症例も genotype/subgenotype C/C2型で、Core promoter 変異（A1762T/G1764A）を有していたが、Precore 変異はみられなかった。全塩基配列3215塩基長のうち、1320塩基に違い（夫 A、妻 C）が認められたが、一致率 99.9%であり、臨床経過と併せて、*de novo* B型肝炎を発症した夫からの夫婦間感染と考えられた。

#### D. 考 察

劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査（2005年～2009年）における B型劇症肝炎症例を解析した。HBV 再活性化例は高齢で、亜急性型および遅発性肝不全が多く、予後も不良であることが明らかになった。また血清 ALT 値が低いにも関わらず、肝予備能が低下しており HBV-DNA 量も高値であった。一方、その基礎疾患と治療法の解析から、非ホジキンリンパ腫および MALT リンパ腫におけるリツキシマブ併用化学療法が HBV 再活性化による劇症肝

炎の高リスク因子となることが確認されたが、ステロイドまたはアントラサイクリン系化学療法剤投与例、末梢血幹細胞移植後にも *de novo* B型肝炎による劇症化例がみられており、これらの治療法における *de novo* B型肝炎の発生率等を明らかにする必要性が考えられた。また、HBs 抗原陽性例における再活性化は膠原病および関節リウマチのステロイドまたはメソトレキセート投与例にも発生していた。以上の結果から、悪性リンパ腫以外の血液悪性腫瘍、固形癌および膠原病領域における HBV 再活性化の実態を明らかにして、その劇症化予防につながることの重要性が考えられた。

*de novo* B型肝炎発症後に夫婦間感染をきたした成人 T細胞白血病リンパ腫の1例を解析した。これまで HBV 再活性化後の家族内感染は自験例以外に3例報告されている。自験例同様、3例すべてが血液悪性腫瘍（非ホジキンリンパ腫1例、慢性骨髄性白血病2例）であり、非ホジキンリンパ腫の1例はリツキシマブ併用化学療法後に再活性化をきたした HBs 抗原陽性キャリア例で、劇症化の後に死亡しているが、孫二人に家族内感染していた。一方、慢性骨髄性白血病の2例は同種幹細胞移植後に発症した *de novo* B型肝炎と考えられる症例であり、1例は感染症で死亡しているが、いずれの症例も配偶者に家族内感染していた。

#### E. 結 論

2005～2009年の劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査において HBV 再活性化による劇症肝炎の実態を検討した。リツキシマブ併用化学療法以外の免疫抑制・化学療法でも HBV 再活性化による劇症肝炎進展例がみられることが明らかとなり、悪性リンパ腫以外の血液悪性腫瘍、固形癌および膠原病領域における HBV 再活性化の実態を明らかにして、その劇症化予防につながることの重要性が考えられた。また、今回、HBV-DNA の全塩基配列の解析から夫婦間感染が証明された *de novo* B型肝炎を経験した。

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 65-71.
2. Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. 2012 (投稿中)

### 2.学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1.特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表1 B型劇症肝炎の臨床背景 (2005~2009年)

	急性感染例 (n = 91)	キャリアからの 急性発症例 (n = 35)	HBV再活性化例 (n = 37)
年齢	46 (17-72)	53 (15-89)	64 (29-86) ***
男/女	58 / 33	23 / 12	22 / 15
病型(急性/亜急性/LOHF)	80 / 10 / 1	14 / 20 / 1**	4 / 27 / 6***
予後(生存/死亡/移植)	40 / 36 / 15	7 / 18 / 10*	2 / 33 / 2***
ALT (IU/L)	4207 ± 2725	989 ± 1183**	902 ± 1380**
総ビリルビン (mg/dl)	10.8 ± 8.2	15.2 ± 10.3*	15.8 ± 7.7**
PT (%)	18.4 (3.1-58.6)	24.9 (2.2-58.1)**	29.8 (8.0-48.0)**
HBV-DNA (LC/ml)	5.6 ± 1.4	6.3 ± 1.7*	7.2 ± 1.4***
治療薬			
ラミブジン	57 (63)	19 (54)	22 (59)
エンテカビル	29 (32)	16 (46)	18 (49)
インターフェロン	28 (31)	11 (31)	11 (30)

\* 急性感染例に対する有意差 \* p<0.05, \*\* p<0.01 + キャリアからの急性増悪に対する有意差 + p<0.05, ++ p<0.01

表2 HBV再活性化例の臨床背景 (2005~2009年)

(2005~2009年)	HBs抗原陽性例 (n = 20)	HBs抗原陰性例 (n = 17)	p値
年齢	60 (29 - 84)	67 (48 - 86)	<b>0.035</b>
男/女	11 / 9	11 / 6	NS
病型(急性/亜急性/LOHF)	4 / 11 / 5	0 / 16 / 1	<b>0.025</b>
予後(生存/死亡/移植)	2 / 16 / 2	0 / 17 / 0	NS
ALT (IU/L)	1114 ± 1602	653 ± 1057	NS
総ビリルビン (mg/dl)	13.6 ± 8.2	18.5 ± 6.3	NS
PT (%)	28.8 (8.0 - 48.0)	30.3 (19.0 - 38.0)	NS
HBV-DNA (LC/ml)	7.6 ± 1.2	6.6 ± 1.5	NS
治療薬			
ラミブジン	13 (65)	9 (53)	NS
エンテカビル	9 (45)	9 (53)	NS
インターフェロン	5 (25)	6 (35)	NS
肝炎発症時期			
免疫抑制療法中	10 (50)	2 (12)	<b>0.015</b>
免疫抑制療法終了後	3 (15)	14 (82)	<b>&lt;0.001</b>

表 3 HBV 再活性化例の基礎疾患と治療 (2005～2009 年)

(2005～2009年)		HBs抗原陽性例 (n = 20)	HBs抗原陰性例 (n=17)
基礎疾患	NHL/MALTリンパ腫	10例(50)	13例(76)
	他の血液悪性腫瘍	1例(5)	3例(18)
	固形癌	3例(15)	1例(6)
	膠原病	2例(10)	0例
	関節リウマチ	4例(20)	0例
治療法	CHOP	1例(5)	0例
	R-CHOP	7例(35)	10例(59)
	その他のリツキシマブを含む治療	1例(5)	3例(18)
	フルダラビン + PSL	0例	1例(6)
	アントラサイクリン + シクロホスファミド	2例(10)	1例(6)
	PSL	4例(20)	0例
	メソトレキセート	2例(10)	0例
	その他	3例(15)	2例(12)

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）  
免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の  
実態解明と対策法の確立  
分担研究報告書

核酸アナログ製剤による妊婦・先天異常に及ぼす影響

池田健次、熊田博光  
虎の門病院肝臓センター

**研究要旨：**HBV キャリアあるいは Occult HBV で HBVDNA が上昇してきた際には、エンテカビルをはじめとする核酸アナログ製剤を長期に使用することになる。B型肝炎感染者は若年者が多く、腎疾患・リウマチ性疾患を主として妊娠や胎児への影響も懸念されている。これまでにラミブジン・アデホビル・エンテカビル・テノホビルで報告されている妊娠・胎児への影響を世界中のデータベースをもとに検索し、先天異常に及ぼす影響を検討した。HIV感染を主としたデータからは、妊娠中に核酸アナログを内服していた妊婦からは2.5～3.0%の先天異常確率が示されており、これは「通常の妊娠」の確率と全く同様であった。特異的な先天異常の病態は認められなかった。最近のわが国のエンテカビルの少数例では先天異常の確率がやや高く報告されており、今後の観察が必要であると考えられる。

A. 研究目的

本研究班では、免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化の実態を検討しているが、実際にHBVの再増殖、再活性化が起こってきた場合には核酸アナログ製剤・エンテカビルを使用して重症化を回避することとなっている。悪性腫瘍は病態や罹患年齢からは妊娠女性が問題になることは少ないが、膠原病や腎疾患などにより免疫抑制状態となる症例では、長期にエンテカビルなどを内服するに至った場合、妊娠した女性での核酸アナログ製剤の安全性が十分に解明されていない。

本研究は、これまでのわが国・海外での数多くの核酸アナログ製剤が妊娠女性で使用された実績をもとに、妊婦や児の先天異常に及ぼす影響を明らかにすることにある。

B. 研究方法

REPROTOX、TERIS、MICROMEDESの中のDRUGDEXの3つのデータベース、BriggsおよびShepardのレビューから各薬剤の催奇形性を検討した。また、ラミブジン・アデホビル・エンテカビル・テノホビルの創薬経過の動物実験・第I～第III相臨床試験の成績を検討した。



## C. 研究結果

### 1. ラミブジン

分子量 229 で胎盤通過性があると考えられている。

Antiretroviral Pregnancy Registry でのラミブジン投与例のうち、第 1 三半期に内服していた 2076 例の出生児中 57 例

(2.7%、95%信頼限界 2.1~3.6%) に先天異常が出現し、第 2~3 三半期内服の 3738 例中 98 例 (2.6%、95%信頼限界 2.1~3.2%) に先天異常が起こっている。

HIV に対するラミブジン+ジドブジン投与を行った 6 例にミトコンドリア機能不全が起こり、うち 2 例は死亡 (中枢神経異常)、4 例で中枢神経障害が見られた。すなわち 1230 例中少なくとも 4 例 (0.3%が確実な症候性ミトコンドリア機能不全と考えられた。

HIV・HBV に対するラミブジン経口投与を妊娠中に行っても催奇形性リスクは低い

(unlikely) で、ミトコンドリア異常は最小限でないし低率と考えられる。

母体の利益が胎児のリスクより大きいときには投与可能と考えられる。

### 2. アデホビル

分子量 273 で胎盤通過性があるものと考えられる。

動物実験もできるからは、アデホビル経口投与で先天異常を増やすとは考えにくい。

Antiretroviral Pregnancy Registry での 37 例の出産の中で先天異常は見られていない。

ヒトでのデータはきわめて限定的だが、母体の利益が胎児のリスクより大きいときには投与可能と考えられる。

### 3. エンテカビル

分子量 277 で胎盤通過性があると考えられる。

ヒトでの催奇形性のデータは少なく、Antiretroviral Pregnancy Registry の中でエンテカビル使用 10 例からの先天異常は報告されていない。エンテカビル+エファビレンツを使用した例で神経管欠損の異常のみが報告されている。

日本では 15 例の妊娠中投与例のうち、出産後に異常が見られたのは 4 例で、早産 2 例、停留精巣・陰嚢水腫 1 例、産後のおむつかぶれ 1 例であった。

母体の利益が胎児のリスクより大きいときには投与可能と考えられるが、避妊も考慮する。

### 4. テノホビル

分子量 287 でやはり胎盤通過性が考えられる。

Antiretroviral Pregnancy Registry の中でテノホビルを使用した 1217 例の出産データでは、26 例に先天異常が起こっている。第 1 三半期の 756 例からは 18 例 (2.4%)、第 2~3 三半期の 461 例からは 8 例 (1.7%) であった。

HIV 治療でのエファヴィレンツの併用は避けるが、妊娠治療続行可能と考えるものが多い。

## 5. 各種抗ウイルス薬と先天異常との関連

1989年から2009年までに集計されたAntiretroviral Pregnancy Registryのプロスペクティブデータでは、少なくとも1種類以上の抗レトロウイルス薬を妊娠期間中に内服していたのは10,803例で、このうち288例(2.7%、95%信頼限界2.4~3.0%)に先天異常が見られた。これは、第1三半期の4703例中134例(2.8%)と第2~3三半期の6100例中153例(2.5%)とで差がなかった。

Brownらは各種肝炎ウイルス薬と先天異常発生率との関係を検討している。逆転写酵素阻害薬では4200例中124例(2.95%)、テノホビル・アデホビルをあわせた核酸アナログ製剤636例中14例(2.2%)と報告している。

## D. 考察

通常の出産で起こる先天異常はさまざまな段階を含めて約3%とされている。

B型肝炎に対して長期に使用されて妊娠・先天異常に対する関連をみた検討・データはまだ少ないが、HIV感染で使用された10,000例に及ぶプロスペクティブなデータからは、2.5~3.0%の先天異常発生率であり、通常の妊娠と変わらない結果である。

本邦で行われたエンテカビルの妊娠の調査(中間成績)は少数例であり、評価が困難であるが、児の出産後の異常が報告されている。

HIV感染とは異なり、B型肝炎では治療を中断することが不可能ではなく、「母体の利益が胎児のリスクを上回る」との評価が

やや難しくなる可能性がある。さらに、悪性腫瘍、リウマチ性疾患、腎疾患などの背景疾患・妊婦の長期予後を考慮した治療適応・臨床評価が今後は必要になると考えられる。

## E. 結論

HIVで蓄積された多数の妊娠・出産のデータからは、各種核酸アナログで児の先天異常が発生する確率は約3%で、通常の出産でのリスクとほぼ同じである。今後は母体の利益、胎児のリスクの比較を、さまざまな背景疾患別に考慮していくことが必要と考えられた。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的所有権の出願・取得状況

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

当院における HBc 抗体の陽性率と HBV 再活性化予防の現状について

研究分担者 市田隆文 順天堂大学静岡病院消化器内科 教授

**研究要旨：**本研究では HBs 抗原陰性で HBc 抗体のみ陽性の既感染例がどのくらいの割合で存在するのかを明らかにし、当院での免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎の再活性化予防の現状について評価した。HBc 抗体陽性例は全体で 31% であり、高年齢になるほどその陽性率は高率となった。免疫抑制・化学療法による HBV の再活性化予防については HB キャリア 33 例、既感染 65 例に関して検討したところ、HBs 抗原陽性例では予防投与未施行例から劇症化を 1 例に認め、HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性例では 5 例で再活性化を認めた。その再活性化率は全体では 8%、なかでも予防投与未施行例 47 例では 11% であった。早期の核酸アナログ投与にて再活性化の対応は十分に可能であった。また既感染例で HBe 抗体の抗体価が高い症例では再活性化リスクが高い可能性が示唆された。

共同研究者

平野克治・順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 准教授

#### A. 研究目的

HBs 抗原陰性で HBc 抗体のみ陽性の既感染例がどのくらいの割合で存在するのかを明らかにし、当院での免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎の再活性化予防の現状について評価した。

#### B. 研究方法

対象は 2008 年 1 月から 2010 年 12 月までに当院にて HBs 抗原、HBc 抗体のスクリーニング検査した 1889 例にて抗原、抗体の陽性率を算出した。

また、現在行われている HBV 活性化予防の現状として 2006 年から 2011 年 12 月まで当院にて免疫抑制・化学療法施行した HB キャリア 33 例、既感染 65 例について再活性化の状況について検討した。

#### C. 研究結果

対象の年齢中央値 63 歳（1～100）で、HBs 抗原陽性率は 13% であったのに対して、HBc 抗体のみ陽性率は 31% であった。その割合は、年齢が高くなるにつれて上昇し、60 歳以下では 17% であったのに

対し 61 歳以上では 42% と高率であった。再活性化予防の対象疾患は、HBs 抗原陽性例は血液疾患が 12 例(36%)、膠原病・腎疾患が 18 例(55%)、固形癌が 1 例(3%)、HIV が 2 例(6%) であり、既感染例では血液疾患が 47 例(72%)、膠原病・腎疾患が 17 例(26%)、HIV が 1 例(2%) であった。年齢の中央値は HBs 抗原陽性例が 58.0 歳(35-79)で、既感染例が 71.0 歳(44-84) であり、既感染例で年齢が有意に高値であった。抗ウイルス療法は、HBs 抗原陽性例で 30 例(91%) に LAM を 8 例、ETV を 21 例、HART を 1 例に投与し、既感染では 18 例(28%) に LAM を 8 例、ETV を 9 例、HART を 1 例に投与した。投与期間は、HBs 抗原陽性例で 20 ヶ月(1-118)で、既感染で 19.5 ヶ月(0-53) であった。原疾患の治療経過とともに抗ウイルス薬を休薬したのがそれぞれ 2 例であった。HBs 抗原陽性例では、予防投与していなかった 3 例のうち 1 例で劇症化を認めた。既感染例では 5 例で全体では 8% で、予防投与していなかった 47 例では 11% に HBV の再活性化を認めた。4 例に ETV を投与し、HBV-DNA 量が抑制されている。既感染からの再活性化を認めた 5 例は総て血液疾患で

あり、うち2例は骨髄移植例であった。

再活性化例の特徴としてHBe抗体の抗体価が高く、他の既感染例でもHBe抗体の抗体価はHBc抗体価と正の相関関係( $p < 0.01$ )にあった。

#### D. 考察

HBc抗体陽性例は全体で31%と年齢が上がるごとに高率となった。免疫抑制・化学療法によるHBVの再活性化はHBs抗原陽性例では予防投与未施行例から劇症化を1例に認めた。一方、HBe抗体ないしHBs抗体が陽性例では5例(8%)で、予防投与未施行例47例では11%に認めた。早期の核酸アナログ投与にて再活性化の対応は十分に可能であった。また既感染例でHBe抗体の抗体価が高い症例では再活性化リスクが高い可能性が示唆された。

#### E. 結論

HBs抗原陰性でHBc抗体陽性例の割合は、全体で31%であった。免疫抑制・化学療法によるHBVの再活性化はHBs抗原陽性例では予防投与未施行例から劇症化を1例に認め、HBe抗体ないしHBs抗体が陽性例では5例(8%)に認められた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) 平野克治、玄田拓哉、甘楽裕徳、佐藤俊輔、金光芳生、成田諭隆、菊池 哲、飯島克順、市田隆文：関節リウマチの治療中にB型肝炎ウイルスの再活性化にて劇症化したHBVキャリアの1例 第37回日本急性肝不全研究会 急性肝不全 今、何が討論され、問題になっているのか アークメディア

2011;196-201

(2) 市田隆文、玄田拓哉、平野克治：肝移植後のHBV再活性化とその対応. 日本臨床 2011; 69(4): 526-528.

(3) 平野克治、玄田拓哉、市田隆文：耐性ウイルスに対する核酸アナログ療法の治療不応性. 消化器内科 2011; 52(1): 67-72.

##### 2. 学会発表

(1) 平野克治、玄田拓哉、市田隆文：免疫抑制・化学療法中のHBV再活性化予防の現状.. 第38回日本肝臓学会東部会 パネルディスカッション, 東京, 2010.

(2) 平野克治、玄田拓哉、甘楽裕徳、佐藤俊輔、金光芳生、成田諭隆、菊池 哲、飯島克順、市田隆文：関節リウマチの治療中にB型肝炎ウイルスの再活性化にて劇症化したHBVキャリアの1例. 第37回日本急性肝不全研究会, 口演発表, 東京, 2011.

(3) 平野克治、玄田拓哉、市田隆文：LAM耐性ウイルスに対する核酸アナログ療法の治療反応性の検討. 第19回JDDW シンポジウム, 福岡, 2011.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当事項なし

##### 2. 実用新案登録

該当事項なし

##### 3. その他

該当事項なし

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

B 型肝炎ウイルス保有の関節リウマチ患者に対する生物学的製剤トシリズマブの使用経験  
～血中IL-6はHBV再活性化に寄与するか？～

研究分担者 金子 礼志（独）国立国際医療研究センター国府台病院 免疫診療部免疫疾患診療室医長

**研究要旨:** 関節リウマチ(RA)の治療において近年使用される生物学的製剤は、サイトカインの直接阻害作用や、細胞表面分子に直接作用する分子標的治療である。HBVキャリアのみならず既往感染例のRAに対して、生物学的製剤 TNF- $\alpha$  阻害薬の投与後、HBV 再活性化の報告がある。ヒト化抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体 トシリズマブ(TCZ)は、本邦で開発された IL-6 阻害タイプの生物学的製剤である。本剤は既往感染例、キャリア例に対する安全性に関しては一定の見解が得られていない。本研究ではHBV 保有のRA に対してTCZを投与し、IL-6 の変化が HBV ウイルス量に与える影響について検討した。

**A. 研究目的**

B 型肝炎合併がん患者(特に悪性リンパ腫)においては、HBs 抗原陽性のキャリアのみならず既往感染例(HBs抗原陰性であるがHBs抗体もしくはHBc抗体が陽性例)においてもリツキシマブ(抗 CD20 抗体)などの強力な化学療法後にHBV再活性化にともなうB型肝炎の悪化が報告され、厚生労働省の班会議(坪内班)より“免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策に関するガイドライン”が作成された[坪内、肝臓 50:38-42, 2009]。一方関節リウマチ(RA)に用いられる薬剤の多くは B 型肝炎に対して使用禁忌のものが多く、我が国のRA患者60万人～70万人のうち、推定10万人以上の患者が内服しているメトトレキサート(MTX)でさえ添付文書上はHBV陽性例に対して使用禁忌となっている。さらに近年リウマチ領域を中心に治療薬として普及している生物学的製剤については、B型肝炎症例に対する真の安全性が明らかでない。生物学的製剤の中でも TNF- $\alpha$  阻害剤は、海外からのエビデンスが蓄積されつつあり、HBV再活性化の報告が散見される。一方 IL-6 阻害剤トシリズマブ(TCZ)は本邦で開発された生物学的製剤であるためエビデンスは乏しく、HBVキャリアのみならずHBV既往感染例に対する安全性についてはこれからの課題といえる。本研究では、HBVキャリア例、既往感染例に対し、TCZを投与し、その有効性、安全性を評価するとともに、血中IL-6値をモニタリングし、HBV-DNA量に

与える影響を検討した。

**B. 研究方法**

対象患者は国立国際医療研究センター国府台病院(千葉県市川市)通院中のRA患者でTCZ投与患者(2011年12月時点で全83例)のうち、HBVキャリア(HBs抗原陽性)1例、既往感染例(HBs抗原陰性であるが、HBc抗体又はHBs抗体陽性)16例、計17例とした。観察項目として本剤投与4週毎にリウマチの疾患活動性DAS28-ESR、MMP-3、ALT、HBV-DNA量を測定した。平均観察期間は15.2ヶ月(1～30ヶ月)であった。TCZ投与開始後、5ヶ月以上観察し得た症例(14例)についてHBV-DNAに与える影響を評価した(表1)。

**C. 研究結果**

症例1:73歳女性。RA罹病期間6年。HBV既往感染+C型肝炎の重複感染例。TCZで治療後、下肢蜂窩織炎となり、1年の間隔をあけてTNF阻害療法アダリムマブ開始した。観察期間(30ヶ月)内でHBV再活性化をみとめなかった。

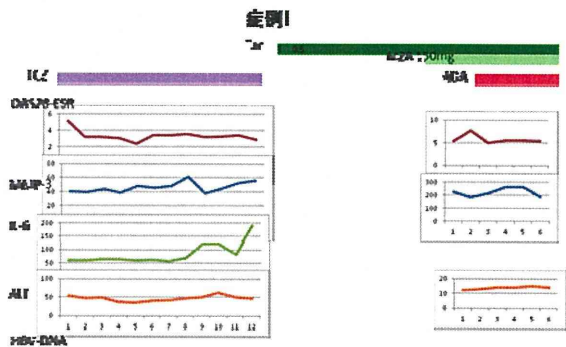


図1 症例1の臨床経過

症例 2:74 歳女性。RA 罹病期間 34 年。HBV 既往感染。TCZ 治療 3 回で虫垂炎となり、本剤投与を 1 回スキップした。本例は DAS28 での評価上は RA の疾患活動性が抑制されていない。観察期間(25ヶ月)内で HBV 再活性化みとめなかった。

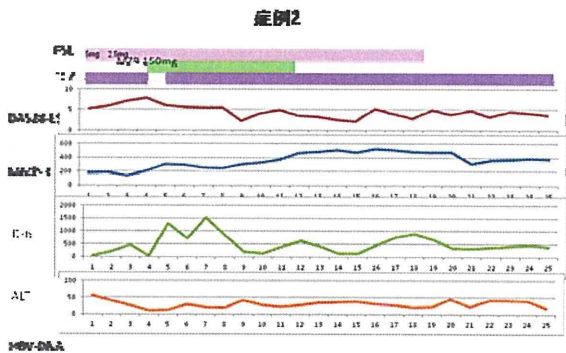


図2 症例 2 の臨床経過

症例 3:68 歳女性。RA 罹病期間 8 年。HBV 既往感染。TCZ 投与 17 回で臨床的寛解となり、一端休薬したが再燃し、TCZ 投与再開した。現在まで有害事象無し。観察期間(22ヶ月)内で HBV 再活性化みとめなかった。

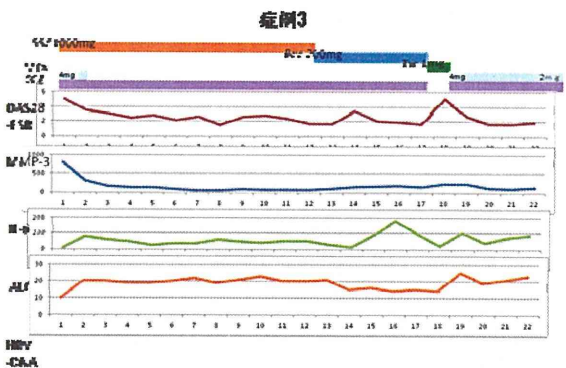


図3 症例 3 の臨床経過

症例 4:63 歳女性。RA 罹病期間 19 年。HBV 既往感染。TCZ 投与により臨床的寛解得られ、8 回で休薬し、メトトレキサート(MTX)内服開始したところ、その 2 ヶ月後に HBV-DNA 2.1 log 以下(検出)の HBV 再活性化あり。その後今日まで観察期間(19 ヶ月)中、HBV 再活性化みとめていない。

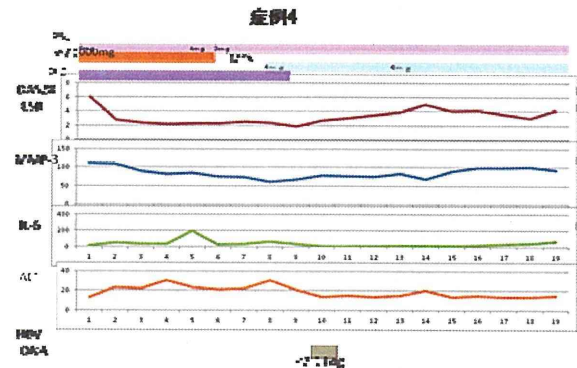


図4 症例 4 の臨床経過

症例 5:48 歳女性。RA 罹病期間 2 年。HBV 既往感染。TCZ 投与 17 回で臨床的寛解となり、休薬した。観察期間(19 ヶ月)内で有害事象及び HBV 再活性化みとめなかった。

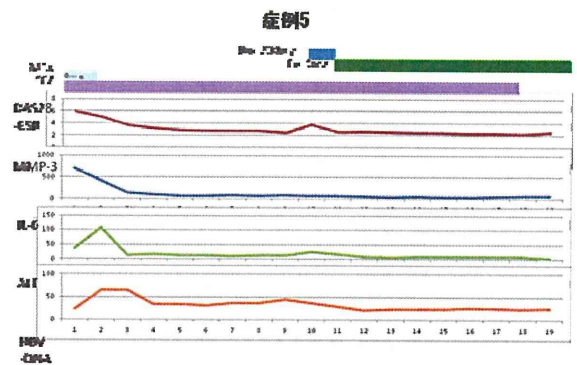


図 5 症例 5 の臨床経過

症例 6:69 歳男性。RA 罹病期間 8 年。HBV 既往感染。TCZ 投与 7 回目で臨床的寛解が得られず、HBV 既往感染を承知の上、MTX 追加した。観察期間(16 ヶ月)内で有害事象及び HBV 再活性化みとめなかった。

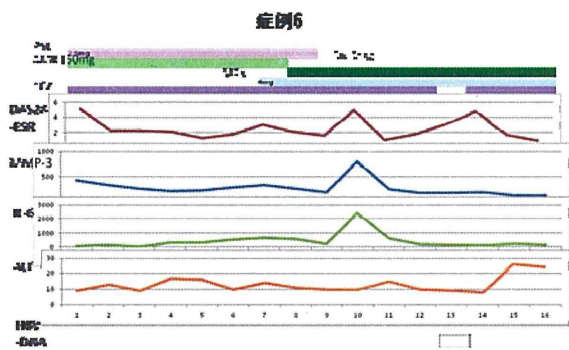


図6 症例6の臨床経過

症例7:74歳男性。RA罹病期間7ヶ月。HBV既往感染。TCZ投与後すみやかに臨床的寛解が得られ、現在合併症の胸部大動脈手術を行った。MTX併用のもと、観察期間(15ヶ月)内で有害事象及びHBV再活性化みとめなかった。

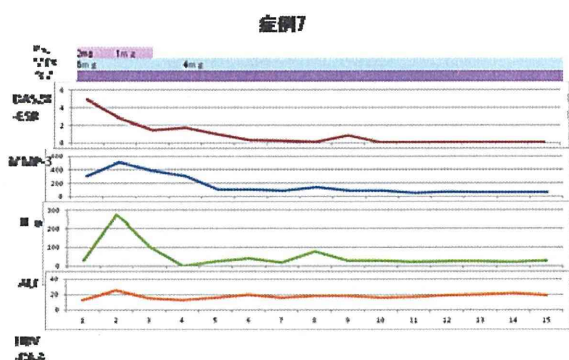


図7 症例7の臨床経過

症例8:60歳女性。RA罹病期間2年。HBV既往感染。TCZ投与後すみやかに臨床的寛解が得られ、併用していたMTX、ステロイド内服も中止した。観察期間(21ヶ月)内で有害事象及びHBV再活性化みとめなかった。

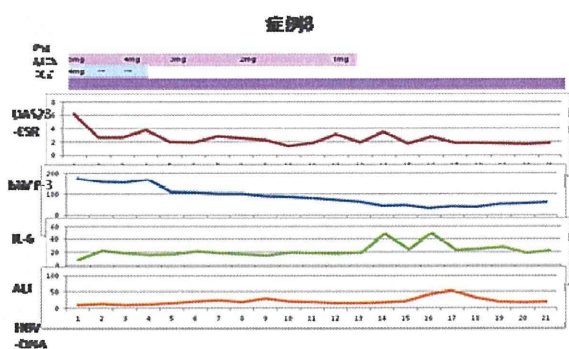


図8 症例8の臨床経過

症例9:65歳女性。RA罹病期間5年。HBV既往感染。TCZ投与開始したが、合併症の統合失調症のコントロールがつかず、入退院を繰り返したためTCZ投与が不規則となった。観察期間7ヶ月目からは継続したTCZ治療が行われている。観察期間(15ヶ月)内で有害事象及びHBV再活性化みとめなかった。

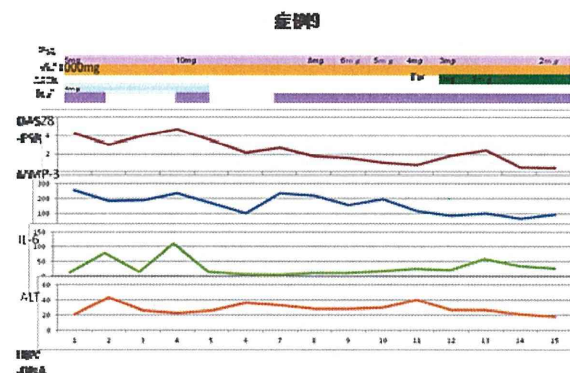


図9 症例9の臨床経過

症例10:62歳女性。RA罹病期間1年7ヶ月。HBV既往感染。TCZ投与開始後は比較的すみやかに臨床的寛解が得られたが、投与8回目に椎間板炎から波及した腸腰筋膿瘍、細菌性髄膜炎となり、TCZ投与は中止となった。観察期間(13ヶ月)内でHBV再活性化みとめなかった。

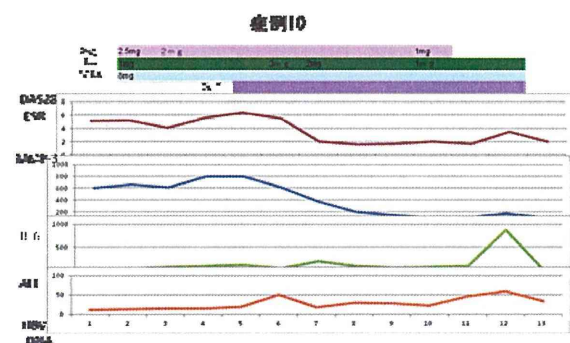


図10 症例10の臨床経過

症例11:76歳女性。RA罹病期間30年。HBV既往感染。TCZ投与開始後すみやかに臨床的寛解が得られ、計14回投与で休薬となった。観察期間(15ヶ月)内に有害事象及びHBV再活性化みとめなかった。

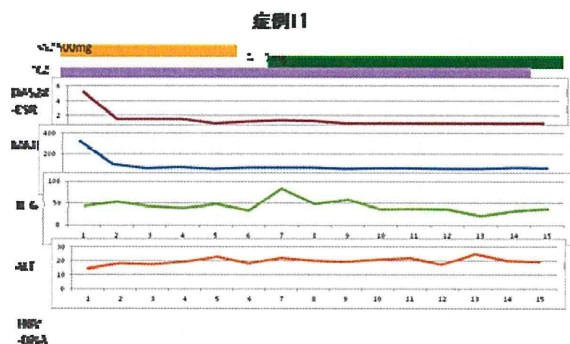


図11 症例11の臨床経過

症例 12:55 歳女性。RA 罹病期間 5 年。HBV 既往感染。TCZ 投与開始後すみやかに臨床的寛解が得られ、計 6 回投与で休薬となった。観察期間(11 ヶ月)中、有害事象及び HBV 再活性化みとめなかった。

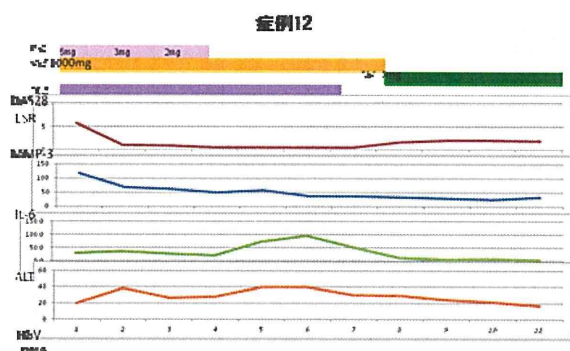


図12 症例12の臨床経過

症例 13:67 歳女性。RA 罹病期間1年。HBV 既往感染。TCZ 投与開始し、現在 5 回投与が終了した。観察期間(5 ヶ月)内では有害事象及び HBV 再活性化みとめなかった。

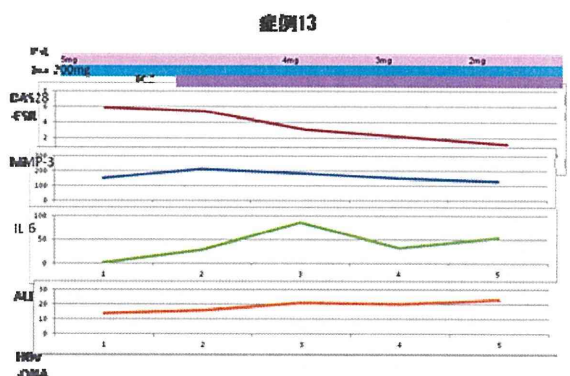


図13 症例13の臨床経過

症例 14:44 歳男性。RA 罹病期間1年 11 ヶ月。HBV キャリア。TCZ 投与開始 2 ヶ月前よりエンテカビル内服開始された。現在 21 回投与し継続中であるが、観察期間(21 ヶ月)中、HBV-DNA 量は“2.1 log 以下(検出)”もしくは“検出されず”のいずれかであった。このような軽微な変動の原因として、寛解導入として TCZ 投与開始後、併用した MTX がウイルス量に影響した可能性が考えられた。

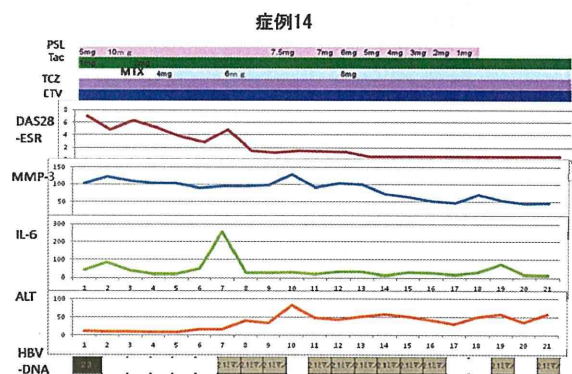


図14 症例14の臨床経過

#### 結果のまとめ

- (1) 抗 IL-6 レセプター抗体トシリズマブ(TCZ)を投与し 5 ヶ月以上観察し得た症例は 14 例(キャリア 1 例、既感染 13 例)いた。観察期間(5~30 ヶ月、平均 17.6±6.0 カ月)においてはウイルス量(HBV-DNA) が 2.1 log 以上になる症例は無かった。
- (2) 既往感染者 13 例中 1 例(症例 4)において経過中 2.1 log 以下(検出)の“HBV 再活性化”を示したが、エンテカビルを投与することなく、以後“検出せず”となった。
- (3) HBV キャリア例においても、2.1 log 以下(検出)のウイルス変動はみとめたものの、エンテカビル併用している限りにおいてウイルス量(HBV-DNA) が 2.1 log 以上になることはなく、TCZ、MTX とともに使用が可能であった。

#### D. 考 察

トシリズマブ(TCZ)投与した RA の大規模臨床試験 [Koike T, et al. Ann Rheum Dis 70:2148-51, 2011; Takeuchi T, et al. Rheumatology 50: 1908-15, 2011] では HBV 再活性化の報告は無い。HBV キャリアが全人口の約 1%、HBV 既往感染者が 20~40% 存在することを考慮すると、TCZ のガイドライン上は HBV 症例に対して使



用禁忌であるが、TNF- $\alpha$  阻害剤に比べて安全に使用できる可能性が考えられた。当施設では HBV キャリア 1 例、既往感染 16 例に対して TCZ 投与を行ったが、観察期間において HBV-DNA 2.1 log 以上のウイルス血症を来す症例はなかった。平成 23 年度厚生労働省研究費補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業」免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立(研究代表者 持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科)の第 6 回班会議(2012 年 2 月 6 日)ではリウマチ膠原病領域の登録症例 123 例中、8 例において HBV 再活性化があったとする報告がなされた。(埼玉医科大学リウマチ・膠原病科 三村俊英) この 8 例中 2 例(RA 1 例、成人ステイル病 1 例)は TCZ 使用例であった。しかし、RA 症例はすでに多くの抗リウマチ薬の使用歴があったこと、成人ステイル症例は TCZ の投与間隔が RA とは異なる 2 週間間隔であったことなどが影響していたと考えられた。今回、本研究においても、既往感染者 13 例中 1 例(症例 4)において経過中 2.1 log 以下(検出)の“HBV 再活性化”を示したが、エンテカビルを投与することなく、以後“検出せず”となった。この要因として TCZ の投与よりは、新規に併用した MTX の影響も考えられた。

TCZ は本邦で開発された生物学的製剤であり、TNF- $\alpha$  阻害剤と異なり、MTX 非併用でも有効性が得られる。今後 HBV 症例に対する TCZ 安全性の蓄積が本邦から発信されることが望まれる。

リウマチ領域における HBV 再活性化の問題は、宿主側の要因(宿主の免疫力)、投薬内容(生物学的製剤、MTX など)、そしてウイルス学的要因が複雑に関与して発症するものと思われる。決して頻度の高いものではないが、今後症例を積み重ねていき、その機序の解明が待たれる。

## E. 結 論

炎症性サイトカイン IL-6 値と HBV 再活性化の関連を

調査したが、IL-6 値の変動は、血中 HBV ウイルス量に顕著な影響を及ぼさなかった。既往感染例の 1 例において HBV-DNA 2.1 log 以下(検出)の HBV 再活性化をみとめたが、生物学的製剤 TCZ による IL-6 値の変動よりは、MTX を併用開始した後にみとめられた現象より、HBV 再活性化には MTX の影響が考えられた。また HBV キャリア例においても、“検出せず”から“2.1 log 以下(検出)”の変動をしめしたが、MTX 併用かつ増量字にみとめられた現象であり、TCZ よりは MTX の影響が示唆された。血中サイトカイン IL-6 の変動はリツキシマブにみられる B 細胞減少と比して、HBV のウイルス側に変動を与えず、再活性化の頻度が少ないと考えられた。

## F. 健康危険情報

無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

無し

### 2. 学会発表

Masui Y, Kunimatsu J, Yoshikawa R, Moriyama S, Ueda Y, Yoshida Y, Takahashi Y, Yamashita H, Mimori A, Kaneko H. Tocilizumab therapy in HBsAg negative and anti-HBs/HBc positive patients with RA. [abstract] Mod Rheumatol 21 Suppl: S96, 2011.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

無し

### 2. 実用新案登録

無し

### 3. その他

無し

表1 患者背景 (TCZ投与開始時点の状況)

Case#	Age/Sex	HBsAg [IU/ml]	HBsAb [mIU/ml]	HBcAb* [S/Co]	HBeAg [S/Co]	HBeAb [INHI %]	HBV DNA [Log copy]	観察期間 [ヶ月]
1	70/F	0	0	5.05	0.5	<35	検出せず	30
2	74/F	0.01	8.93	6.71	0.58	<35	検出せず	25
3	68/F	0	255.4	8.11	<0.50	63	検出せず	22
4	63/F	0	79.28	12.3	nd	nd	検出せず	19
5	48/F	0	143.7	11	<0.50	93	検出せず	19
6	70/M	0.01	20	9.93	0.58	<35	検出せず	16
7	75/M	0.02	485.2	9.76	0.58	46	検出せず	15
8	60/F	0	25.43	4.6	<0.50	<35	検出せず	21
9	65/F	0	34.61	5.57	nd	nd	検出せず	15
10	63/F	0	110.4	10.8	<0.50	72	検出せず	13
11	77/F	0	10.18	8.37	0.52	<35	検出せず	15
12	55/F	0	31.3	5.67	0.59	<35	検出せず	11
13	67/M	0.01	76.56	6.09	<0.50	<35	検出せず	5
14	43/M	1252	0.39	13.5	<0.50	99	2.3	21

\*HBc抗体は CLIA 法で測定。

## HBV 活性化における HBs 抗体の意義と HBs 抗体エスケープ変異株

研究分担者 上田 佳秀 京都大学 講師

**研究要旨：** HBV 既感染者からの HBV 再活性化予測における HBs 抗体の重要性ならびに HBs 抗体エスケープ変異株の存在様式についての解析を行った。HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性血液疾患症例 29 例中、HBV 活性化症例は 3 例であった。HBs 抗体が治療前から陰性または治療中陰性化症例から HBV 再活性化が生じたことから、HBs 抗体が HBV 再活性化予測に有用である可能性が示唆された。一方で、B 型慢性肝疾患症例 18 例中 15 例において様々な頻度で HBs 抗体エスケープ変異をもつ HBV クローンが肝組織中に検出された。すなわち、HBs 抗体存在下でも、これらのクローンが増殖して HBV 再活性化を生じる可能性が考えられた。

### A. 研究目的

HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性者が肝移植ドナーとなった場合には、全例のレシピエントで HBV が活性化することが明らかとなっている。その対策として、高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン(HBIG)を投与することによって HBV 活性化予防効果を認めている。すなわち、HBs 抗体によって HBV 活性化が予防できる。このことから、HBV 再活性化予測に HBs 抗体の存在が重要であると推測される。しかしながら一方で、肝移植後に HBIG の投与にもかかわらず HBs 抗体エスケープ変異株による HBV 活性化例が増加している。このことは、HBs 抗体が存在していても HBs 抗体エスケープ変異株が存在すれば HBV 再活性化のリスクがあることを示している。そのため、今回は次の 2 点を明らかにすることを目的とした。

1. HBV 既感染の血液疾患治療例について、HBV 抗体価の変化と HBV 再活性化の関連について明らかにする。
2. B 型慢性肝疾患症例の肝組織における HBs 抗体エスケープ変異株の感染様式を明らかにする。

### B. 研究方法

1. 京都大学血液腫瘍内科において 2006 年 10 月から 2009 年 10 月までに治療が行われた HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性症例 35 例の抗体価の変化と HBV 活性化の有無を前向きに解析した。
2. B 型慢性肝疾患症例の肝組織における HBs 抗体エスケープ変異株の存在と頻度について、次世代ゲノムアナライザーを用いた大規模並列シーケンシング法によって解析した。

### C. 研究結果

1. HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性血液疾患症例 35 例中、3 ヶ月以上経過観察できた 29 例を解析した結果、HBV 活性化症例は 3 例であった。HBs 抗体は治療前から陰性の症例が 2 例、治療中に陰性化した症例が 5 例存在した。HBV 活性化例 3 例はいずれも HBs 抗体が陰性と

なっていた。

2. B 型慢性肝疾患症例 18 例中 15 例において HBs 抗体エスケープ変異をもつ HBV クローンが肝組織中に検出された。全クローン中に占める HBs 抗体エスケープ変異株の比率は症例間で大きく異なり、1%未満のマイナークローンとして存在する例から、50%以上メジャークローンとして存在する例まで様々であった。変異の大部分が HBs 抗原の 145 番目または 126 番目のアミノ酸置換を生じる変異であった。

### D. 考察

HBs 抗体陰性または治療後陰性化が HBV 活性化のリスクファクターと考えられた。すなわち、HBs 抗体陽性例では HBV 活性化の頻度は低く、HBs 抗体価の推移から HBV 再活性化の予測ができる可能性が示唆された。一方で、HBs 抗体エスケープ変異株は HBV ワクチン投与歴のない B 型慢性肝疾患症例においても高頻度に存在していることが明らかとなった。この HBs 抗体エスケープ変異株が HBV 再活性化の原因となりえるかどうかを明らかにすることが今後の課題である。

### E. 結論

HBV 既感染者からの HBV 活性化のリスクファクターやウイルス側因子の解析から、今後さらに適切な HBV 活性化対策を確立していく必要があると考えられる。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Ueda Y, Marusawa H, Egawa H, Okamoto S, Ogura Y, Oike F, Nishijima N, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver

transplantation. *Antivir Ther.* 2011; 16(4): 479-487.

2) 上田 佳秀. 肝移植後の抗ウイルス治療. 肝硬変のマネジメント 改訂版 p152-157. 2011年8月15日発行 医薬ジャーナル社

3) 西島規浩、上田佳秀. HBV 変異株 核酸アナログ耐性変異と HBs 抗体エスケープ変異. 今日の移植. 24 巻 1 号. 2011.90-95.

## 2.学会発表

1)上田 佳秀、西島 規浩、丸澤 宏之、上本 伸二、千葉 勉. HBs 抗体エスケープ変異を有する HBV の自然発生頻度と病態形成への関与. 第 47 回日本肝臓学会総会、東京、2011 年 6 月 2 日

2) 西島 規浩、上田 佳秀、丸澤 宏之. HBV ゲノム多様性の次世代ゲノムアナライザー解析. 第 47 回日本肝臓学会総会、東京、2011 年 6 月 2 日

3)上田 佳秀、海道 利実、小倉 靖弘、小川 晃平、吉澤 淳、秦 浩一郎、八木 真太郎、江川 裕人、千葉 勉、上本 伸二. 肝移植における肝臓内科医の役割. 第 47 回日本移植学会総会、仙台、2011 年 10

月 6 日

4) Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, Hata K, Chiba T, Uemoto S. Safety and efficacy of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation. The American Association for the Study of Liver Diseases 62th annual meeting. USA. 2011 年 11 月 5 日

5) Nishijima N, Marusawa H, Ueda Y, Nasu A, Takahashi K, Osaki Y, Uemoto S, Chiba T. Preexisting resistant mutants and dynamics of resistant populations of HBV to nucleoside analogues determined by massively-parallel ultra-deep sequencing. The American Association for the Study of Liver Diseases 62th annual meeting. USA. 2011 年 11 月 7 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)なし。