

211. Ohike Y, Imai M, Tanaka E, Mukaida N, Kasahara T, Tachibana K, Miyakawa Y, Mayumi M: A radioimmuno-assay that sandwiches human interleukin-2 radiolabeled monoclonal antibody and the receptor on a hematopoietic cell line. *J Immunol Methods* 87: 245-249, 1986
212. Sodeyama T, Kiyosawa K, Akahane Y, Tanaka E, Wada S, Ohike Y, Nakamura M, Yoda H, Imai Y, Gibo Y, Nagata A, Furuta S: Evaluation of HBeAg/anti-HBe status and its relationship to clinical and histological outcome in chronic HBV carriers in childhood. *Am J Gastroenterol* 81: 239-245, 1986
213. Matsui T, Takano M, Miyamoto K, Itoh Y, Yoshizawa H, Koike M, Mochizuki T, Tanaka E, Okamoto H, Imai M, Mishiro S, Miyakawa Y, Mayumi M: Nude mice bearing human primary hepatocellular carcinoma that produces hepatitis B surface, core, and e antigens, as well as deoxyribonucleic acid polymerase. *Gastroenterology* 90: 135-142, 1986
214. Okamoto H, Usuda S, Imai M, Tachibana K, Tanaka E, Kumakura T, Itabashi M, Takai E, Tsuda F, Nakamura T, Miyakawa Y, Mayumi M: Antibody to the receptor for polymerized human serum albumin in acute and persistent infection with hepatitis B virus. *Hepatology* 6: 354-359, 1986
215. Okamoto H, Imai M, Usuda S, Tanaka E, Tachibana K, Mishiro S, Machida A, Nakamura T, Miyakawa Y, Mayumi M: Hemagglutination assay of polypeptide coded by the pre-S region of hepatitis B virus DNA with monoclonal antibody: correlation of pre-S polypeptide with the receptor for polymerized human serum albumin in serum containing hepatitis B antigens. *J Immunol* 134: 1212-1216, 1985
216. Tanaka E, Imai M, Usuda S, Tachibana K, Okamoto H, Ohike Y, Nakamura T, Miyakawa Y, Mayumi M: A two-site sandwich radioimmunoassay of human gamma interferon with monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 77:275-282, 1985
217. Tachibana K, Tanaka E, Usuda S, Okamoto H, Imai M, Nakamura T, Miyakawa Y and Mayumi M: A two-site sandwich radioimmunoassay of beta2-microglobulin with monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 75: 43-51, 1984
218. Sano S, Yanase Y, Tanaka E, Usuda S, Tachibana K, Imai M, Nakamura T, Miyakawa Y, Mayumi M: A two-site sandwich radioimmunoassay of human fibroblast (beta-) interferon with monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 64:31-37, 1983

・ 平成 24 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

B型肝炎の核酸アナログ薬治療における drug free を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究 (公募番号 : 24190301)

B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したIFN治療の有用性に関する研究

(H21 - 肝炎 - 一般 - 001)

《目的》

1. B型肝炎の核酸アナログ薬治療における、効率的な治療中止基準の作成。
2. 核酸アナログ薬中止を目指したIFN治療の有用性の検討。

《背景》

1. 核酸アナログ薬はHBVを完全に駆除できない。このため、中止後の肝炎再燃が問題となる。
2. HBV DNA量の測定は治療効果のモニターに有用であるが、この陰性化だけでは中止基準とならない。
3. 国際的にみても、核酸アナログ薬の中止基準は、これまで明確なものを作成されていない。

NA薬中止に伴うリスク回避のための指針

- A. 本指針の目指すもの
- B. 肝炎再燃に伴う重症化のリスクを回避するための必要条件
- C. HBV増殖能の評価と再燃のリスクを低下させるための条件
- D. 中止後の経過観察方法と再治療開始の条件
- E. 注意点と今後の課題

NA薬（核酸アナログ薬）

NA薬中止に伴うリスク回避のための指針

A. 本指針の目指すもの

1. 中止成功の可能性が高い症例を見いだすことや、逆に治療を継続すべき症例を明らかにする。
2. 中止後の経過観察の指標を設定することなどにより、NA薬中止に伴うリスクを回避する。

《中止成功の定義》

最終的に非活動性キャリアの状態に落ち着くこと。
○ ALT < 30 IU/L and HBV DNA < 4.0 log copies/ml

NA薬中止に伴うリスク回避のための指針

B. 肝炎再燃に伴う重症化のリスクを回避するための必要条件

1. 中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを主治医、患者共に十分理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくい症例である。

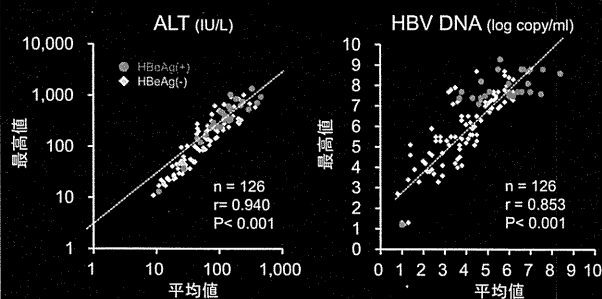
NA薬中止に伴うリスク回避のための指針

D. 中止後の経過観察方法と再治療開始の条件

1. NA薬中止後は定期的にHBV DNAとALTを測定し、HBVの再増殖と肝炎再燃に注意を払う。
2. 再燃は中止直後から1年以内が多く、その後徐々に減少し、3年目以降はまれになる。
3. 中止が成功し、最終的に落ち着く症例においても、約2/3では一過性のALT、HBV DNAの異常値が出現する。このため、軽度の上昇であれば再治療を行わずに経過をみるのが可能である。ただし、以下の条件では再治療を考慮する。

○ ALT ≥ 80 IU/L or HBV DNA ≥ 5.8 log copy/ml

NA薬中止後の最高値と平均値の相関



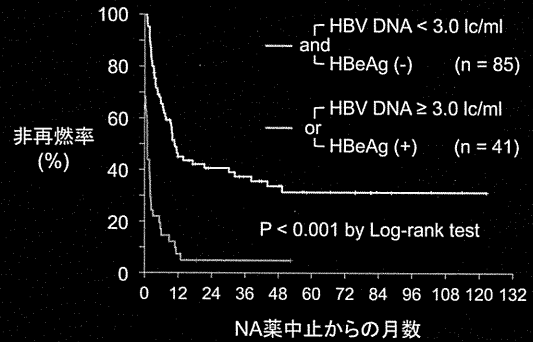
| | 平均値 ⇒ 最高値 | ROC解析 |
|--------------------|-----------|-----------------------|
| ALT (IU/L) | 30 ⇒ 79 | AUC = 0.96, P < 0.001 |
| HBV DNA (log c/ml) | 4.0 ⇒ 5.7 | AUC = 0.97, P < 0.001 |

NA薬中止に伴うリスク回避のための指針

C. HBV増殖能の評価と再燃のリスクを低下させるための条件

1. 核酸アナログ薬中止の必要条件。
○中止時、血中HBV DNA (-) and HBe抗原 (-)
2. 核酸アナログ薬治療期間の条件。
○投与開始後2年以上経過
3. HBs抗原量とHBcr抗原量のスコア化による再燃の危険性の評価。

NA薬中止後の肝炎非再燃率の比較



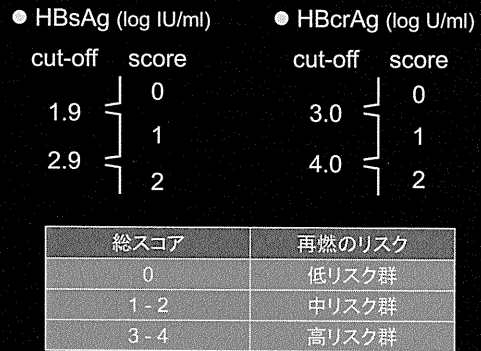
NA薬中止後の肝炎再燃と関連する因子

NA薬中止時、HBV DNA < 3.0 Iu/ml and HBeAg (-) 例での解析 (n = 85)

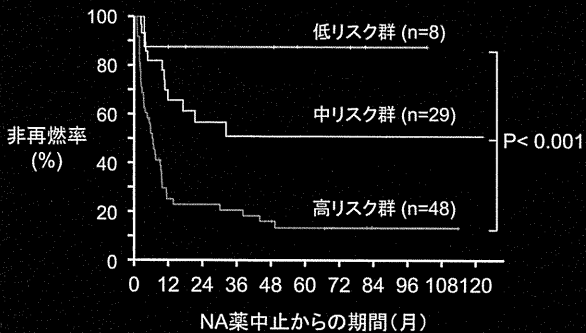
| 関連因子 | ハザード比 | 95%CI | P |
|-----------------------|-------|-------------|-------|
| HBsAg ≥ 1.9 log IU/ml | 5.21 | 1.87 - 14.6 | 0.002 |
| HBcrAg ≥ 4.0 log U/ml | 2.20 | 1.25 - 3.87 | 0.006 |
| 治療期間 >16 mo. | 0.54 | 0.31 - 0.93 | 0.027 |

* NA薬中止時

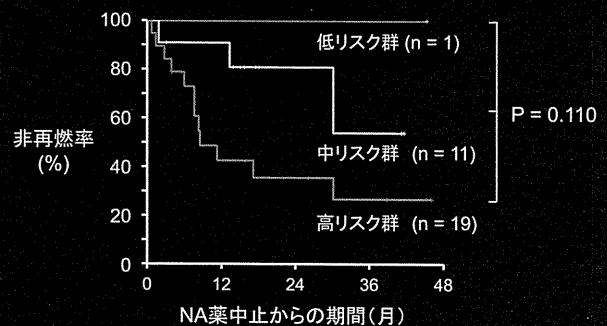
NA薬中止後の肝炎再燃予測モデル



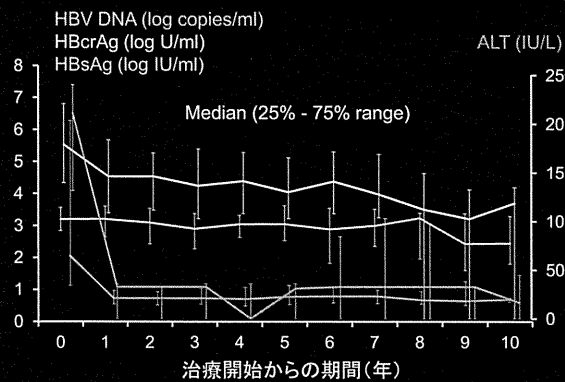
NA薬中止後の非再燃率の比較 (後向検討)



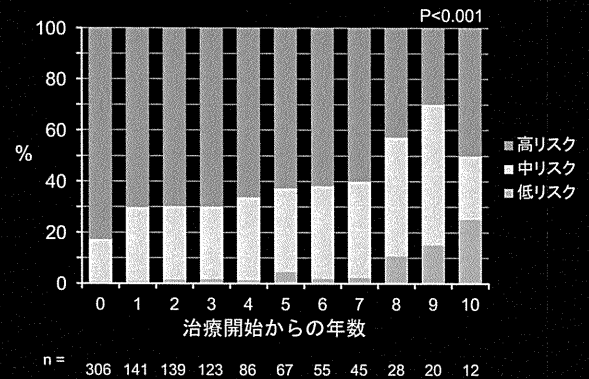
NA薬中止後の非再燃率の比較 (前向検討)



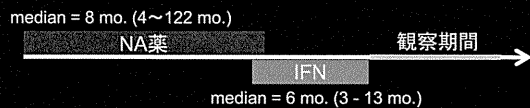
NA薬投与中の各ウイルスマーカーの変化



NA薬投与中の肝炎再燃リスク群比率の推移



NA薬中止を目指したIFN治療の有用性の検討



症例数: 58例 著効例: 25例 著効率: 43% (25/58)
(著効: HBeAg(-) and ALT < 40 IU/L and DNA < 4.7 Iu/ml)

《IFN治療の有用性を高める条件》

1. NA薬中止時にHBe抗原が陰性である。
2. NA薬中止時にHBV DNAが低値である。
3. NA薬治療期間が長期である。
4. HBs抗原量、HBcrAg量が低値である。(解析中)

まとめ

1. NA薬の中止基準を「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針」として作成した。
2. NA薬の中止を目指したIFN治療について、これが有効な症例の条件を一部明らかにした。

今後の課題

1. 中止後の肝炎再燃リスクの予測精度を高める。
2. 中止の前向き検討をさらに進め、再燃リスクの検証を行う。
3. Peg-IFNの48週間治療などを用いて、より積極的かつ効率的にNA薬を中止する方策を探る。

平成 23 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：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

課題番号：H21-肝炎- 一般-002

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：持田 智

所属研究機関：埼玉医科大学

所属部局：消化器内科・肝臓内科

職名：教授

年次別研究費（交付決定額）：

1 年目 22,838,000 円 2 年目 22,838,000 円 3 年目 18,841,000 円 計 64,517,000 円

I. 研究の意義

悪性リンパ腫の治療でリツキシマブと副腎皮質ステロイドを HBV の既往感染例に投与すると再活性化が生じて重症肝炎を発症する場合がある。その実態と核酸アナログ製剤による予防法に関しては、厚労科研費補助金「楠本班」が prospective な検討を実施している。しかし、リツキシマブ以外の免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬でも同様に再活性化を生じる可能性があるが，その実態は明らかでない。免疫抑制・化学療法によって生じる HBV の再活性化に関しては，平成 20 年に厚労科研費補助金「坪内班」，「熊田班」が合同で予防法に関するガイドラインを発表した。同ガイドラインはリツキシマブ以外の免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬による治療も対象としているが，その意義は不明である。

II. 研究の目的，期待される成果

本研究ではリツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法をうける HBV 既往感染・キャリア例を対象に再活性化の実態を prospective 調査で解明することを目指す。

血液，腎臓，リウマチ・膠原病，腫瘍内科などの診療分野で免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬を頻用する研究協力者を組織し，既往感染・キャリア例を登録して HBV-DNA を定期的に測定し，再活性化の頻度と治療法との関連を明らかにする。本研究によって，(1) 免疫抑制・化学療法を実施する症例における HBV 既往感染のスクリーニング，(2) 治療実施時および終了後の HBV-DNA 測定によるモニタリング，(3) 再活性化時の核酸アナログによる治療の 3 点に関する妥当性が明らかになる。この結果，重症 de novo 肝炎の発症を予防する体制が確立されるとともに，リスクの高い症例を絞り込むことによって医療費の削減に繋がると考えられる。

Ⅲ.3 年間の研究成果

研究代表者 (持田 智)

- (1) 血液領域 47 施設, リウマチ・膠原病領域 19 施設, 腎臓領域 16 施設, 腫瘍内科領域 19 施設からなる研究組織を確立した。各施設で倫理委員会の承認を得た上で症例の登録を開始した。
- (2) 平成 23 年 11 月末日までに, 血液領域 120 例, リウマチ・膠原病領域 121 例, 腎臓領域 11 例, 腫瘍内科領域 47 例の計 299 例の登録があり, これら症例の経過を prospective に観察している。これら症例の内訳はキャリアが 34 例 (血液 7 例, リウマチ・膠原病 11 例, 腎臓 2 例, 腫瘍内科 14 例), 既往感染 265 例 (血液 113 例, リウマチ・膠原病 110 例, 腎臓 9 例, 腫瘍内科 33 例) で, 観察期間は 1~28 カ月 (中央値: 1~24 カ月) である。
- (3) キャリア例は免疫抑制・化学療法実施時に entecavir による治療を開始したが。全例で HBV-DNA 量の上昇および肝炎を発症は認められていない。
- (4) 既往感染例では, 初回スクリーニング時に血清 HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 未満であるが, 「検出」された症例が 5 例 (1.9%) 存在し, また, 9 例 (3.4% : 血液 3 例, リウマチ・膠原病 5 例, 腫瘍 1 例) で免疫抑制・化学療法開始後に HBV 再活性化が認められた。再活性化は多剤を併用した化学療法および生物製剤による免疫抑制療法の実施例のみならず, 副腎ステロイドないしはメトトレキサートの単独投与例でも認められた。また, 血液領域では, 血清 HBV-DNA 量が未検出の 3 ヶ月後には 6.4 Log copies/mL まで上昇した症例が存在した。
- (5) 再活性化例のうち, HBV-DNA 量が 2.1 Log copies 未満であるがシグナルが検出された 5 例は, entecavir 未投与で経過を観察しているが, HBV-DNA 量の更なる上昇および肝炎を発症は認められてない。一方, HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上に上昇した 4 例は entecavir による治療を開始したが, 全例で HBV-DNA 量は低下して, 肝炎は未発症である。
- (6) 再活性化した症例には genotype B_j, C ともに存在し, プレコア, コアプロモーター変異も変異株とともに野生株の症例が見られ, ウイルス学的背景に一定の特徴は見られなかった,
- (7) 以上の成績から, リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法に関して, 以下のことが明らかになった。
 1. HBs 抗原陰性の既往感染例でも, HBV-DNA が検出される症例が 1.9% (5/265) の頻度で認められる。
 2. 既往感染例における HBV 再活性化の頻度は 3.9% (9/265) であり, 治療開始前から HBV-DNA が検出された症例も含めると 5.3% (14/265) で治療中にウイルス血症が認められた。
 3. HBV 再活性化はメトトレキサートおよび副腎皮質ステロイドの単独投与例でも出現した。
 4. HBV 再活性化の予防には, HBV-DNA を 3 ヶ月毎に測定するのでは不十分で, モニタリングは毎月実施する必要がある。

(終了用)

5. HBV 再活性化時に entecavir を開始する基準は、HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上に上昇した時点が妥当であり、シグナル検出のみの症例はモニタリングを継続することが可能である。
6. HBV キャリア例は免疫抑制・化学療法の開始時に entecavir 投与を始めれば、肝炎発症を予防できる。

研究分担者（別所正美，檀 和夫）

- (1) 血液領域で下記の 47 施設からなる研究組織を確立し、平成 23 年 11 月末日までに登録された 120 例を対象に、再活性化の実態を調査した。

北海道大学，国立病院機構北海道がんセンター，旭川医科大学，岩手医科大学，秋田大学，東北大学，自治医科大学，群馬大学，筑波大学，小川赤十字病院，埼玉医科大学病院，埼玉医科大学総合医療センター，防衛医科大学校，埼玉県立がんセンター，独協医科大学越谷病院，日本医科大学，昭和大学，東京医科大学，東京女子医科大学，武蔵野赤十字病院，都立駒込病院，東京慈恵会医科大学第三病院，多摩北部医療センター，国立がんセンター東病院，千葉県がんセンター，NTT 東日本関東病院，北里大学，浜松医科大学，名古屋大学，名古屋市立大学，愛知医科大学，名古屋市立東部医療センター東市民病院，愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院，三重大学，福井大学，滋賀県立成人病センター，愛媛大学，国立病院機構九州がんセンター，佐賀大学，国立病院機構長崎医療センター，佐世保市立総合病院，国立病院機構熊本医療センター，熊本大学，鹿児島大学，琉球大学，順天堂大学，神奈川県立がんセンター

研究分担者（三村俊英，山本一彦）

- (1) リウマチ・膠原病領域で下記の 19 施設からなる研究組織を確立し、平成 23 年 11 月末日までに登録された 121 例を対象に、再活性化の実態を調査した。

北海道大学，福島県立医科大学，自治医科大学，群馬大学，筑波大学，埼玉医科大学病院，東京大学，東京医科歯科大学，慶応義塾大学，杏林大学，東京医科大学，国立国際医療研究センター国府台病院，藤田保健衛生大学，京都大学，神戸大学，産業医科大学，長崎大学，鹿児島大学，琉球大学

- (2) 日本リウマチ学会に協力して、「B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」を作成した。

研究分担者（鈴木洋通，浦 信行）

- (1) 腎臓領域で下記の 16 施設からなる研究組織を確立し、平成 23 年 11 月末日までに登録された 11 例を対象に、再活性化の実態を調査した。

手稲溪仁会病院，旭川赤十字病院，函館五稜郭病院，岩手医科大学，筑波大学，埼玉医科大学病院，独協医科大学越谷病院，日本医科大学，杏林大学，NTT 東日本関東病院，神奈川県立がんセンター，東京電力病院，熊本大学，鹿児島大学，琉球大学，神戸大学

- (2) 腎臓領域で免疫抑制療法を実施している症例は若年者が多く、HBV 再活性化のモニタリング

の対象例は少ないことを明らかにした。

研究分担者（佐々木康綱，藤井博文）

- (1) 腫瘍内科領域で下記の 19 施設からなる研究組織を確立し，平成 23 年 11 月末日までに登録された 47 例を対象に，再活性化の実態を調査した。

旭川医科大学，岩手医科大学，自治医科大学，群馬大学，埼玉医科大学国際医療センター，武蔵野赤十字病院，都立駒込病院，東京慈恵会医科大学第三病院，国立がんセンター東病院，千葉県がんセンター，神奈川県立がんセンター，名古屋大学，名古屋市立大学，愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院，三重大学，福井大学，滋賀県立成人病センター，佐賀大学，琉球大学

研究分担者（楠本 茂）

- (1) HBs 抗原陰性であるにも拘わらず，HBV-DNA が検出された 5 例を対象に，開発中である高感度 HBs 抗原キットによる測定を行い，うち 1 例で陽性であるとの結果を得た。これによって，現在利用している CLEA 法はスクリーニング検査法としての感度に問題があることを明らかにした。

研究分担者（井戸章雄）

- (1) 劇症肝炎，LOHF の症例を対象とした全国調査によって，2005~2009 年に 17 例の HBV 再活性化による死亡例があり，うち 3 例はリツキシマブを用いた悪性リンパ腫以外の症例であることを明らかにした。

研究分担者（池田健次，金子礼志，上田佳秀，市田隆文）

- (1) 各施設でリウマチおよび悪性腫瘍の症例，ないしは肝移植実施例を対象に，HBV 再活性化の実態と当該症例の臨床的背景を retrospective に解析した。

研究分担者（小林浩子）

- (1) 東北地域で，リウマチ症例を対象に HBV 再活性化を調査する組織を確立し，副腎皮質ステロイド量がプレドニソロン換算で 0.5 mg/Kg 未満の治療でも再活性化を生じる症例が存在することを明らかにした。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) リツキシマブ以外の免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬でも HBV 再活性化が生じることが明らかになり，その頻度は約 5% で比較的高率であることが明らかになった。しかし，特にリウマチ領域では免疫抑制療法の期間が長期に及ぶため，再活性化の頻度はより高率になる可能性がある。今後，より長期に渡った再活性化の実態調査が必要である。

(終了用)

- (2) HBs 抗原のスクリーニング検査として現在用いられている CLEA 法は感度の点で問題があり、高感度測定法を確立し、その有用性を検証することが課題となる。
- (3) 再活性化例が出現しており、出現した HBV の genotype, プレコア変異, コアプロモーター変異などの解析は終了している。しかし、これらの解析では再活性化に関わるウイルス要因は明らかでなく、塩基配列をより詳細に解析することが課題となる。また、背景となる疾患、治療法などの臨床的背景に関する検討も更に進めることが課題である。
- (4) 再活性化症例における entecavir 治療の開始時期は、現状では HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上に上昇した時点が妥当と考えられる。この開始時期の基準に関して、更に多数例で検証することが課題である。
- (5) HBV 再活性化と肝炎発症の関連をより詳細に検討し、HBV-DNA 測定によるモニタリングの間隔を医療経済的観点も考慮して、疾患ないしは治療法別に更に適正化する必要がある。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法を実施する際に、HBV 再活性化を予防するためのガイドラインの有用性を検証し、HBc 抗体、HBs 抗体などのスクリーニング検査、HBV-DNA 測定によるモニタリングおよび核酸アナログ製剤投与に関して、保険適応で実施するためのエビデンスを提供した。
- (2) 日本リウマチ学会に協力して、「B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」を作成した。
- (3) 免疫抑制・化学療法を実施する様々な領域の医療従事者および関連学会に対して、HBV 再活性化の重要性と予防対策に関して、周知徹底するために貢献した。
- (4) 当研究班で得られた成績を今後も継続して検討することによって、再活性化に関わる要因をより明確にして、スクリーニング検査およびモニタリングに際する経費の削減に寄与することで、医療経済的観点からも更に貢献できる可能性がある。

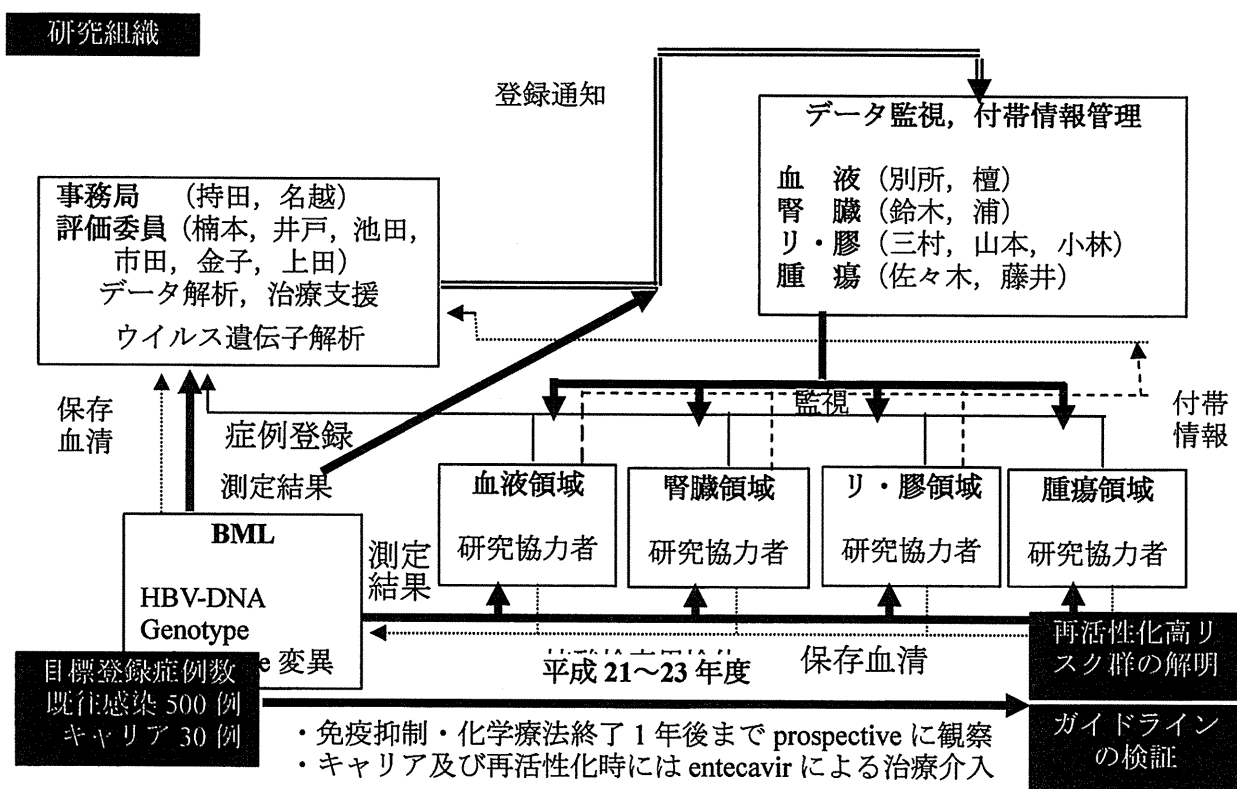
VI. 本研究の成果（発表論文・ガイドライン・マニュアル等）

研究代表者（持田 智）

1. 日本リウマチ学会:「B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」
2. Naiki T, Nakayama N, Mochida S, Oketani M, Takikawa Y, Suzuki K, Tada S, Yano K, Ichida T,

- Moriwaki H, Tsubouchi H. Novel Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver Transplantation. *Hepatol Res* (in press).
3. Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Tsubouchi H. Diagnostic Criteria of Acute Liver Failure: A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.
 4. Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Novel Classification of Acute Liver Failure through Clustering Using a Self-Organizing Map: Usefulness for Prediction of the Outcome. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1127-1135.
 5. Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsushashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatol Int* 2010; 4:594-600.
 6. Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B: A randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatology Int* 2009; 3: 445-452.
 7. Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsushashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res* 2009; 39: 648-656.
 8. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 持田 智, 阪井田功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 與芝眞彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林 紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009; 50: 38-42.
 9. 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 桶谷 真, 内木隆文, 山岸由幸, 市田隆文, 坪内博仁. 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立: 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, ワーキンググループ-1, 研究報告. *肝臓* 2011; 52:393-398.
 10. 持田 智. 肝硬変. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド, 日本肝臓学会編集. 2011.
 11. 持田 智. 劇症肝炎の診断と分類. 劇症肝炎の診療ガイド, 厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班編集, 2010.
 12. 持田 智. 劇症肝炎: わが国における問題点. *肝臓* 2009; 50:497-506.

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果) の概要図等



血液領域 (47 施設), リウマチ・膠原病領域 (19 施設), 腎臓領域 (16 施設) 腫瘍内科領域 (19 施設) : 平成 23 年 11 月末日までに 299 例が登録され, うち 9 例で再活性化が認められている。

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

1986 年 7 月～1994 年 4 月 : 東京大学医学部第一内科第 4 研究室

1994 年 5 月～2005 年 3 月 : 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 (旧第三内科)

2005 年 4 月～現在 : 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

・主な共同研究者

<所属機関>

1986 年 7 月～2005 年 3 月

藤原研司 (現横浜労災病院院長) の基で研究に従事

2005 年 4 月～現在

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科の運営責任者, 診療科長, 研究主任として基本学科内の

研究を指導：名越澄子教授，岡政志教授，今井幸紀准教授，中山伸朗講師，稲生実枝講師他

<厚生労働科学研究費補助金>

- 1999～2004年：「難治性の肝疾患に関する調査研究班（戸田剛太郎班長）」の劇症肝炎全国調査の事務局を担当
- 2002～2004年：「本邦に於けるE型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究班（三代俊治班長）」の分担研究者を担当
- 2002～2008年：「肝癌患者のQOL向上に関する研究班（藤原研司班長）」の事務局を担当
- 2004年～現在：「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班（坪内博仁班長）」の分担研究者，ワーキンググループ責任者を担当，平成23年度からは「劇症肝炎分科会長」を担当

・ 主な研究課題

- (1) 広汎肝壊死の成立機序に関する研究
- (2) 肝類洞壁細胞の病態生理に関する研究
- (3) 肝壊死，線維化，肝再生の病態連関に関する研究
- (4) 肝疾患の病態を規定する宿主要因に関する研究
- (5) ウイルス性肝炎の新規治療法の開発に関する研究
- (6) 肝癌の治療法の開発に関する研究
- (7) 門脈圧亢進症の病態に応じた治療法の開発に関する研究
- (8) 我が国における劇症肝炎の実態解明に関する研究
- (9) 急性肝不全の概念，診断基準の改変に関する研究
- (10) 急性肝不全の予後予測，肝移植適応ガイドラインの改変に関する研究
- (11) B型肝炎再活性化の実態と予防法の確立に関する研究
- (12) 肝疾患の診療における病診連携の構築に関する研究

<文部科学研究費補助金>（研究代表者）

- 1990～1991年：一般（C）「肝切除後に発症する広汎肝壊死の成立機序」
- 1995～1996年：一般（C）「肝類洞を標的とした遺伝子治療による肝移植後肝不全の対策」
- 1997～1998年：基盤（C）「劇症肝炎における肝再生不全：肝類洞内皮細胞の関与と対策」
- 1999～2000年：基盤（C）「オステオポンチンによる障害肝でのマクロファージ浸潤機構の解明」
- 2002～2003年：基盤（C）「肝壊死，再生，線維化および発癌の病態連繋におけるオステオポンチンの意義：トランスジェニックマウスを用いた検討」
- 2004～2005年：基盤（C）「肝炎の劇症化を規定する宿主の遺伝的要因：オステオポンチンの転写制御機構とTh1免疫応答の関連に関する検討」
- 2007～2008年：基盤（C）「HCV感染者の肝炎活動性を規定する宿主要因：オステオポンチンの発

現調節機構」

2009～2011年：基盤(C)「肝疾患の病態における性差：オステオポンチン転写に関わる女性固有転写因子の固定」

・これまでの研究実績

<知的財産権の取得>

1. 特開平 8-003065：肝臓障害に対する治療薬
2. 特開平 8-143472：急性肝不全治療薬
3. 特開 2005-95043：感染による病変の程度を予測するためのデータを収集する方法

<政策提言>

1. 日本リウマチ学会：**B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言**
2. 持田 智. **肝硬変. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド**, 日本肝臓学会編集. 2011.
3. 持田 智. **劇症肝炎の診断と分類. 劇症肝炎の診療ガイド**, 厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班編集, 2010.
4. 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 桶谷 真, 内木隆文, 山岸由幸, 市田隆文, 坪内博仁. **我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立：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, ワーキンググループ-1, 研究報告. 肝臓 2011; 52:393-398.**
5. 持田 智, 中山伸朗, 名越澄子, 滝川康裕, 山岸由幸, 市田隆文, 内木隆文, 桶谷 真. **ワーキンググループ-1：研究報告書：我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立. 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」平成22年度報告書, 2011; pp91-94..**
6. 持田 智, 中山伸朗, 名越澄子, 桶谷 真, 坪内博仁. **成因不明の肝不全症例における分類法の確立: データマイニングによる分類法の作成. 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」平成22年度報告書, 2011; pp118-120.**
7. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 持田 智, 阪井田功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 與芝眞彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林 紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎. **免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療標準化に関する研究」班合同報告. 肝臓 2009; 50: 38-42.**

8. 持田 智. 劇症肝炎：わが国における問題点. 肝臓 2009; 50:497-506.
9. Mochida S. Indication criteria for liver transplantation for acute liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: S52-S55.
10. 藤原研司, 小俣政男, 工藤正俊, 熊田博光, 佐田通夫, 國土典宏, 門田守人, 兼松隆之, 江口裕人, 森脇久隆, 中山伸朗, 今村雅俊, 持田 智. 肝がん患者の QOL に関する SF-36 と新規質問票を用いた prospective study. 厚生労働省科学研究費補助金 (肝炎等克服研究事業) 「肝がん患者の QOL 向上に関する研究班」平成 19 年度報告書, 2008; pp7-22.
11. 持田 智, 小池雅美, 中山伸朗, 稲生実枝, 名越澄子, 藤原研司. 我が国の劇症肝炎, LOHF における HEV 感染の実態 (2003 年). 厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究」平成 17 年度報告書, 2006; pp53-54.
12. 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2003 年). 厚生省特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究班」, 平成 16 年度報告書, 2005; pp93-107.
13. 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪例に対するラミブジンの有効性に関する prospective study (中間報告-3). 厚生省特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究班」, 平成 15 年度報告書, 2004; pp107-113.

<主な発表論文 (代表的 20 編) >

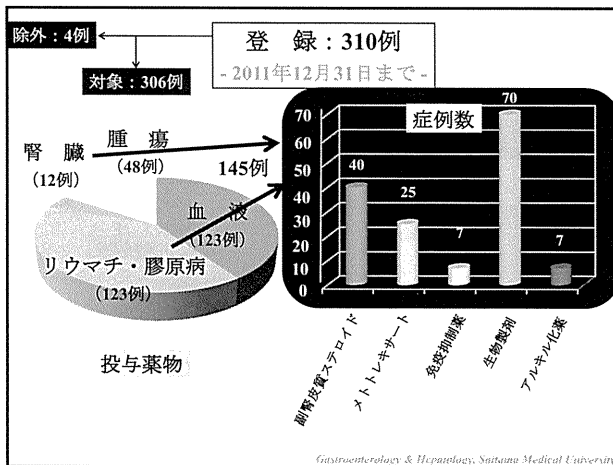
1. ***Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Tsubouchi H. Diagnostic Criteria of Acute Liver Failure: A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Hepatol Res 2011; 41: 805-812.***
2. ***Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Novel Classification of Acute Liver Failure through Clustering Using a Self-Organizing Map: Usefulness for Prediction of the Outcome. J Gastroenterol 2011; 46: 1127-1135.***
3. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K, The Japanese Liver Transplantation Society. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation* 2009; 88: 110-114.
4. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan: Summary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed by the annual nationwide survey. *Hepatology Res* 2008; 38: 646-657.
5. Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2008; 38: 970-979.
6. Mochida S, Hashimoto M, Matsui A, Naito M, Inao M, Nagoshi S, et al. Genetic Polymorphisms in Promoter Region of Osteopontin Gene May be a Marker Reflecting Hepatitis Activity in Chronic Hepatitis C Patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 1079-1085.
7. Mochida S, Yamamoto T, Mimura S, Inao M, Matsui A, Ohno A, et al. Transgenic Mice Expressing

- Osteopontin in Hepatocytes as a Model of Autoimmune Hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317: 114-120.
8. Inao M, Mochida S, Matsui A, Eguchi Y, YouLuTuz Y, Wang YH, et al. Japanese Herbal Medicine Inchin-Ko-To as a Therapeutic Drug for Liver Fibrosis. *J Hepatol* 2004; 41: 584-591.
 9. Mochida S, Arai M, Ohno A, Yamanobe F, Ishikawa K, Matsui A, et al. Deranged Blood Coagulation Equilibrium as a Factor of Massive Liver Necrosis Following Endotoxin Administration in Partially Hepatectomized Rats. *Hepatology* 1999; 29: 1532-1540.
 10. Arai M, Mochida S, Ohno A, Arai S, Fujiwara K. Selective Bowel Decontamination of Recipients for Prevention Against Liver Injury Following Orthotopic Liver Transplantation: Evaluation with Rat Models. *Hepatology* 1998; 27: 123-127.
 11. Fujiwara K, Mochida S, Matsuo S, Ogata I, Hayashi Y, Sato Y. Randomized Control Trial of Interferon- β Injections at 12-h Intervals as a Therapy for Chronic Hepatitis C. *Hepatology Res* 1998; 12: 240-251.
 12. Yamanobe F, Mochida S, Ohno A, Ishikawa K, Fujiwara K. Recombinant Human Tissue Factor Pathway Inhibitor as Possible Anticoagulant Targeting Hepatic Sinusoidal Walls. *Thrombosis Res* 1997; 85: 493-501.
 13. Mochida S, Ohno A, Arai M, Tamatani T, Miyasaka M, Fujiwara K. Role of Adhesion Molecules in the Development of Massive Hepatic Necrosis in Rats. *Hepatology* 1996; 23: 320-328.
 14. Mochida S, Ishikawa K, Inao M, Shibuya M, Fujiwara K. Increased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors, Flt-1 and KDR/Flk-1, in Regenerating Rat Liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 176-179.
 15. Arai M, Mochida S, Ohno A, Fujiwara K. Blood Coagulation in the Hepatic Sinusoids as a Factor of Liver Injury Following Orthotopic Liver Transplantation in rats. *Transplantation* 1996; 62: 1398-1401.
 16. Arai M, Mochida S, Ohno A, Ogata I, Fujiwara K. Sinusoidal Endothelial Cell Damage by Activated Macrophages in Rat Liver Necrosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1466-1472.
 17. Ogata I, Mochida S, Tomiya T, Fujiwara K. Minor Contribution of Hepatocytes to Collagen Production in Normal and Early Fibrotic Rat Liver. *Hepatology* 1991; 14: 351-367.
 18. Mochida S, Hayashi S, Ogata I, Masaki N, Nagoshi S, Ohno A, et al. Usefulness of Pulsed Doppler Ultrasound in Detection of Angiography Evident Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Arterial Embolization Treatment. *Hepatology* 1991; 13: 434-437.
 19. Mochida S, Ogata I, Hirata K, Ohta Y, Yamada S, Fujiwara K. Provocation of Massive Hepatic Necrosis by Endotoxin after Partial Hepatectomy in Rats. *Gastroenterology* 1990; 99: 771-777.
 20. Mochida S, Ogata I, Ohta Y, Yamada S, Fujiwara K. In Situ Evaluation of Stimulatory State of Hepatic Macrophages Based on Their Ability to Produce Superoxide Anions in Rats. *J Pathol* 1989; 158: 67-71.

・平成24年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

研究課題：免疫抑制薬によるB型肝炎ウイルス再活性化：リウマチ疾患，特に生物製剤投与例にお

ける長期経過を基にした医療経済的に適正な対策法の確立
予定期間：H24年度からH26年度まで



HBs抗原陰性例におけるHBV再活性化

| 症例 | 75歳, 女 | 77歳, 女 | 77歳, 男 |
|-----------------|-----------|----------|--------------------------|
| 領域 | 腎臓 | リウ・膠 | 腫瘍 |
| 疾患 | 膜性腎症 | 関節リウマチ | 下咽頭癌 |
| HBV-DNA | <2.1 (+) | <2.1 (+) | <2.1 (+) |
| HBc, HBs 抗体 | (+), (-) | (+), (+) | (+), (+) |
| 治療法 | 副腎皮質ステロイド | トシリズマブ | S-FU ネダプラチン ドセタキセル |
| 再活性化時期 | 0 M | 0 M | 0 M |
| HBV-DNA | - | - | - |
| Genotype | 感度未滿 | 感度未滿 | 感度未滿 |
| Pre-core | M: 100% | M:95%以上 | 感度未滿 |
| Core Promoter | 感度未滿 | 感度未滿 | 感度未滿 |
| AST, ALT (IU/L) | 25, 16 | 34, 20 | 14, 9 |
| Entecavir | 投与 | 未投与 | 未投与 |

Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

HBs抗原陰性例におけるHBV再活性化

| 症例 | 62歳, 女 | 74歳, 女 | 65歳, 男 |
|-----------------|----------------|----------------------|-------------------------|
| 領域 | リウ・膠 | リウ・膠 | リウ・膠 |
| 疾患 | 多発筋炎 シェーグレン | 関節リウマチ | 顕微鏡的多発血管炎 |
| HBV-DNA | <2.1 (+) | <2.1 (+) | <2.1 (-) |
| HBc, HBs 抗体 | (+), (-) | (+), (-) | (+), (-) |
| 治療法 | 副腎皮質ステロイド | インフリキシマブ メトトレキサート | 副腎皮質ステロイド シクロフォスファミド |
| 再活性化時期 | 3 M | 1 M | 1 M |
| HBV-DNA | 2.2 | <2.1→2.8 | <2.1 (+) |
| Genotype | BJ | C | 感度未滿 |
| Pre-core | W:10, M: 90 | W:90, M: 10 | 感度未滿 |
| Core Promoter | 1762, 64以外の変異 | 感度未滿 | 感度未滿 |
| AST, ALT (IU/L) | 19, 29 | 20, 22 | 26, 73 |
| Entecavir | 投与 | 投与 | 未投与 |

Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

HBs抗原陰性例におけるHBV再活性化

| 症例 | 70歳, 女 | 74歳, 男 | 74歳, 男 |
|-----------------|---------------------|---------------|---------------|
| 領域 | 血液 | 腫瘍 | 腫瘍 |
| 疾患 | 多発性骨髄腫 | 下咽頭癌 | 食道癌 |
| HBV-DNA | <2.1 (-) | <2.1 (-) | <2.1 (-) |
| HBc, HBs 抗体 | (+), (+) | (+), (+) | (+), (+) |
| 治療法 | 副腎皮質ステロイド ボルテゾミド | SFU ネダプラチン | SFU シスプラチン |
| 再活性化時期 | 1 M | 1 M | 2 M |
| HBV-DNA | <2.1 (+) | <2.1 (+) | <2.1 (+)→2.4 |
| Genotype | 感度未滿 | 感度未滿 | 感度未滿 |
| Pre-core | W:95%以上 | 感度未滿 | 感度未滿 |
| Core Promoter | 1762, 64以外の変異 | 感度未滿 | 感度未滿 |
| AST, ALT (IU/L) | 36, 57 | 16, 13 | 26, 21 |
| Entecavir | 未投与 | 未投与 | 投与 |

Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

HBs抗原陰性例におけるHBV再活性化

| 症例 | 74歳, 男 | 51歳, 女 | 80歳, 男 |
|-----------------|-------------------------------------|----------|----------|
| 領域 | 血液 | リウ・膠 | リウ・膠 |
| 疾患 | 非ホジキンリンパ腫 | 再発性多発軟骨炎 | 関節リウマチ |
| HBV-DNA | <2.1 (-) | <2.1 (-) | <2.1 (-) |
| HBc, HBs 抗体 | (+), (-) | (+), (+) | (+), (+) |
| 治療法 | エンドキサン テラピシン オゾコピン ブレドニゾロン | インフリキシマブ | メトトレキサート |
| 再活性化時期 | 3 M | 3 M | 3 M |
| HBV-DNA | <2.1 (+) | 2.2 | <2.1→2.3 |
| Genotype | 感度未滿 | 感度未滿 | 感度未滿 |
| Pre-core | W:95%以上 | 感度未滿 | W: 100% |
| Core Promoter | 感度未滿 | 感度未滿 | 感度未滿 |
| AST, ALT (IU/L) | 22, 46 | 27, 37 | 34, 20 |
| Entecavir | 未投与 | 投与 | 投与 |

Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

HBs抗原陰性例におけるHBV再活性化

| 症例 | 75歳, 女 | 32歳, 女 | 61歳, 男 |
|-----------------|----------|-----------------------------------|---|
| 領域 | リウ・膠 | リウ・膠 | 血液 |
| 疾患 | 成人スティル病 | SLE | 芽球性形質細胞様 樹状細胞腫瘍 |
| HBV-DNA | <2.1 (-) | <2.1 (-) | <2.1 (-) |
| HBc, HBs 抗体 | (+), (-) | (+), (-) | (+), (-) |
| 治療法 | トシリズマブ | 副腎皮質ステロイド 8 M: HBV-DNA<2.1 (+) | 副腎皮質ステロイド メトトレキサート レアスバギナーゼ シスプラチン シスファミド |
| 再活性化時期 | 4 M | 5 M | 11 M |
| HBV-DNA | <2.1 (+) | <2.1 (+) | 6.4 |
| Genotype | 感度未滿 | 感度未滿 | C |
| Pre-core | 感度未滿 | 感度未滿 | W:100 |
| Core Promoter | 感度未滿 | 感度未滿 | W: 100 |
| AST, ALT (IU/L) | 75, 79 | 17, 18 | 20, 42 |
| Entecavir | 未投与 | 未投与 | 投与 |

Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

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：平成21～23年度）

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）

既往感染272例中5例（1.8%）で血清HBV-DNAが検出された

既往感染272例中12例（4.4%）でリツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法によって血清HBV-DNA量が増加した

HBV-DNA陽性：5.5%（15/272）

副腎皮質ステロイド、メトトレキサートの単独投与、固形癌の治療でも再活性化した

再活性化例は血清HBV-DNA量が2.1 Log copy/mL以上でentecavirを開始することで肝炎の発症は予防できた

要治療例：2.2%（6/272）

血清HBV-DNAのスクリーニング間隔が1ヶ月毎が適当と考えられる

Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

肝炎に関する展覧解釈-1

平成23年9月16日版

（問1）厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」近衛症肝炎分科会および「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」症合同報告など、免疫抑制剤の投与や化学療法により発症するB型肝炎について、新たな知見が示されているところであるが、免疫抑制剤の投与や化学療法を行う患者又は行っている患者（肝症状がないものを含む）に対して、B型肝炎の再活性化を考慮して、B型肝炎に関する検査（HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HBc抗原、HBc抗体、HBV-DNA等）や治療について、算定することは可能か。

（答）医学的に妥当かつ適切であれば、当該検査や治療について算定して差し支えない。

（問1）問1について、免疫抑制剤の投与や化学療法を始めるにあたり、HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体をすべて同時に測定することは可能か。

（答）一般的には想定されない。

肝炎に関する展覧解釈-2

平成23年9月22日版

（問1）厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」近衛症肝炎分科会および「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」症合同報告など、免疫抑制剤の投与や化学療法により発症するB型肝炎について、新たな知見が示されているところである。この中で示されているようなB型肝炎ウイルスの感染が確認された患者及びB型肝炎ウイルス既往感染患者（それぞれ、肝症状がない者を含む）について、免疫抑制剤の投与や化学療法を行う際、もしくはそれらを行った後に、B型肝炎の再活性化を考慮して、HBV核酸定量化を行った場合に、これを算定することは可能か。

（答）医学的に妥当かつ適切であれば、差し支えない。

（問2）上記問に関連し、HBV核酸定量化により、現在、B型肝炎ウイルスに感染していることが確認された患者に対して、免疫抑制剤の投与や化学療法を行う際に、肝機能異常が認められない場合でも、核酸アナログ製剤を投与し、これを算定することは認められるか。

（答）免疫抑制剤の投与や化学療法を行っている患者については、HBV再活性化に起因した肝炎は劇症化する頻度が高率であると報告されていることから、肝機能の異常が確認されていない場合であっても投与対象と解されるため、医学的に妥当かつ適切であれば算定して差し支えない。

Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

再活性化した症例のウイルス学的背景

| HBV-DNA (Log copy/mL) * | 治療中最大値 | HBs抗体 (mIU/mL) | HBc抗体 (S/CO) |
|-------------------------|--------|----------------|--------------|
| + | + | 0.47 | 11.42 |
| + | + | 132.1 | 6.18 |
| + | + | 14.2 | 11.4 |
| + | 2.2 | 0.58 | 6.72 |
| + | 2.8 | 1.69 | 7.13 |
| - | + | 4.45 | 12.26 |
| - | + | 28.5 | 9.36 |
| - | + | - | - |
| - | 2.4 | 84.3 | 6.27 |
| - | + | 4.62 | 6.24 |
| - | 2.2 | 0.84 | 1.68 |
| - | 2.3 | 5.67 | 8.99 |
| - | + | 44.2 | 6.48 |
| - | + | <1.99 | 8.52 |
| - | 6.4 | 13.2 | 5.41 |

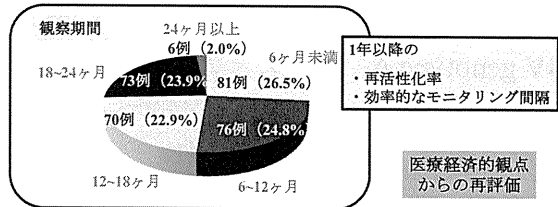
既往感染例にはキャリアのHBs抗原の陰性化例が存在する

再活性化はHBc抗体が高力価、低力価の症例ともに認められる

Saitama Medical University

リウマチ・膠原病領域に限定した今後の課題

- ・治療期間が長い
- ・再活性化の頻度が比較的高い：6.3%（7/112）



1年以降の
・再活性化率
・効率的なモニタリング間隔

医療経済的観点
からの再評価

高感度なウイルス指標
測定法の導入

Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

平成 23 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業『成果概要』

研究課題：B 型肝炎ジェノタイプ A 型感染の慢性化など本邦における実態と
その予防に関する研究

課題番号：H21-肝炎-一般-003

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：溝上雅史

所属研究機関：国立国際医療研究センター

所属部局：肝炎・免疫研究センター

職名：センター長

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 53,742,000 円 2 年目 53,742,000 円 3 年目 49,443,000 円 計 156,927,000 円

I. 研究の意義

- (1) B 型急性肝炎の感染状況、届出状況が明らかでない。
- (2) B 型急性肝炎における最新の genotype 分布状況が明らかではない。
- (3) HBV genotype A の地域差および感染ルートが明らかではない。
- (4) B 型急性肝炎における慢性化率および慢性化要因が明らかでない。
- (5) HBV genotype A の慢性化機序および有効な慢性化阻止法が明らかではない。
- (6) HBV genotype A と HIV との共感染の現状が明らかではない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) B 型急性肝炎の現状を把握し、届出率を明らかにすることにより予防対策や届出状況の改善に寄与する。
- (2) Genotype A の感染状況および感染ルートを明らかにすることで感染対策を策定する上での有用な情報を収集する。
- (3) Genotype A による慢性化率および慢性化要因を明らかにし、それらの要因を指標とした有効な慢性化阻止法を確立する。
- (4) Genotype A と HIV との共感染率および臨床的特徴を明らかにし、予防法と治療法を確立する。

III. 3 年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

・研究代表者

全国の分担研究者、研究協力者との多施設共同研究により多数の B 型急性肝炎症例を収集し (1088 例)、データを解析することにより以下の項目を明らかにした。

- (1) B 型急性肝炎の感染症法に基づく届出率が 10%以下と低下していることを明らかにした。
- (2) 全国調査の集計により、genotype A が都市部だけでなく、地方部でも年々増加していることが