

ペクティブな研究として、成人 T 細胞性白血病リンパ腫を対象とし、HBV-DNA モニタリングによる HBV 再活性化リスクの評価および対策の有用性について検討した。また、本邦で開発された CCR4 モノクローナル抗体であるモガムリズマブ投与後の HBV 再活性化のリスクおよび肝炎発症について検討した。

B. 研究方法

<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+ステロイド併用全身化学療法 (R-CHOP、R-CVP、R-THP-COP、R-C-MOPP 6-8 コースのいずれか) を施行する HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク群 (HBc 抗体陽性あるいは HBs 抗体陽性、両者とも陽性を含む)

<方法>

(1) 適格規準を満たす、未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫症例を C-SHOT データセンターへ登録する。

(2) 治療前 HBV-DNA 定量検査を行い、HBV-DNA が陰性 (－) であることを確認したのち、悪性リンパ腫治療を開始する。

(3) 月 1 回の頻度で HBV-DNA 定量検査を行い、登録後 1.5 年間までプロスペクティブにモニタリングする (HBV-DNA モニタリング)。

ただし、HBV-DNA 定量検査は本試験対象では保険適応外であるため、研究費負担にて行う。外注検査会社 (SRL 社に委託) に連結可能匿名化された検体として送付し、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ことを強く推奨する。(平成 18 年度厚生労働省 B 型慢性肝炎の治療ガイドラインに基づき、エンテカビルの使用を推奨する。)

<評価項目>

○プライマリーエンドポイント: HBV 再活性化割合

○セカンダリーエンドポイント:

- ・HBV 再活性化関連肝障害・肝炎発症割合
- ・HBV 再活性化関連劇症肝炎発症割合
- ・HBV 再活性化関連肝障害・肝炎による死亡割合
- ・サルベージ治療後の HBV 再活性化割合

- ・無 HBV 再活性化生存期間
 - ・全生存期間
 - ・重篤な有害事象発生割合
 - ・Preemptive therapy の有効性
- <目標症例数>

321 例

発症割合の点推定幅をより正確に示すことができる症例数を算出する。

HBV 再活性化割合の 1-Kaplan-Meier (1-KM) 法による 2 年後の点推定値を 5%とした場合、区間推定幅が点推定値の±2.5%とすると、292 例が必要となる。

不適格例などを 10%見込むとすると、321 例が必要となる。

$$N = \frac{[Z_{\alpha}^2 \times p \times (1-p)]}{Pw^2}$$

p: Event 発生率

Z α : 1.96

Pw: 95%信頼区間の幅

<倫理面への配慮>

(1) 多施設共同前方視的臨床研究 (HBV-DNA モニタリング) および保存血漿 (一部血清) による後方視的研究とともに、各施設における倫理審査委員会にて承認を受けるものとする。

(2) あらかじめ文書による同意を得た症例において保存血漿 (一部血清) を得ることとし、HBV-DNA 定量検査は、連結可能匿名化された検体として外注検査会社にて施行され、保存検体については名古屋市立大学で一括保管、解析を行う。

(3) また、新たな研究利用を行う際には、その都度研究計画書を作成し、審査承認を得てから行うこととする。

(4) レトロスペクティブ研究および症例報告においては、当院倫理委員会の審査を受けたものとする。

C. 研究結果

(1) 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 (HBV) 再活性化への対策に関する多施設共同臨床研究 (UMIN00001299)~HBV-DNA モニタリング~最終解析結果:

2008年8月～2011年7月までに、全国50施設より275例が登録。うち解析対象となった269例の年齢中央値は65歳(範囲:26-79)、男性52.8%。HBV-DNA 観察期間中央値562日で、1.5年HBV再活性化割合は8.3%(95%信頼区間、5.5-12.4)。登録後HBV再活性化確認までの中央値は97日(32-490)。再活性化確認時のHBV-DNAは1.8～3.4Logコピー/mLで、HBV再活性化関連肝障害は認めなかった。多変量解析の結果、ベースラインのHBs抗体力価が10mIU/mL未満であることがHBV再活性化のリスク因子であった(調整ハザード比20.6;95%信頼区間、3.9-105.8; $p < 0.001$)。

(2)成人T細胞性白血病リンパ腫におけるHBV再活性化のリスク:

2005年1月から2013年6月までに名古屋市立大学病院にて診療した成人T細胞性白血病リンパ腫(ATL)66例中24例がHBV既往感染を有し、うち3例(12.5%)が全身化学療法中にHBV再活性化(HBV-DNA検出感度以上と定義)した。全例においてHBVDNAモニタリングにより早期にHBV再活性化を診断し、抗ウイルス薬による介入によって肝障害は生じなかった。3例中2例がCCR4モノクローナル抗体であるモガムリズマブ投与例であったが、投与の有無とHBV再活性化イベントには統計学的な有意差は認めなかった。(Totani H et al. *International Journal of Hematology* 2015, in press.)

(3)モガムリズマブ投与後のB型劇症肝炎:

ベースラインHBs抗原陰性、HBc抗体陽性かつHBs抗体陽性の成人T細胞性白血病リンパ腫症例がCHOP療法2コース、THP-COP療法6コース施行したが、原病増悪し、モガムリズマブ投与を行った。モガムリズマブ投与直前のHBs抗原は陽性であり、HBV-DNAは9.1 log copies/mL以上であったが、肝障害は認めなかった。エンテカビル予防投与しながら、モガムリズマブ単剤療法を開始、ATLの抗腫瘍効果を認めていたが、同抗体を3回投与後に急激な肝障害が出現、急速に肝不全、肝性脳症に至り、死亡した。(Ifuku et al. *Hepatology Research* 2015, in press.)

D. 考察

(1) CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫

に、CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブが導入され、劇的に治療成績が向上したが、B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化による肝炎・肝障害が致命的な合併症となりうることが報告された。とくに、ベースラインにおいて、HBs抗原陰性でHBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性(以下、既往感染例)の症例において致死的なHBV再活性化が相次いで報告され、2013年10月にFDAはboxed warningを発令した(Mitka M. et al, *JAMA*, 2013 Oct 23;310(16):1664.)。

2009年1月、厚生労働省ガイドラインが発表され(坪内ら、*肝臓* 2009)、その後2011年9月に改訂版が発表され、さらに2013年5月に日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインが公表された。がん化学療法および免疫抑制療法後のB型肝炎対策としてHBs抗原陰性ハイリスク群に対して“HBV-DNAモニタリングによるpreemptive antiviral therapy”が推奨されているが、前方視的多施設共同臨床試験による質の高いエビデンスはなかった。

今回、我々はHBV既往感染歴を有するB細胞非ホジキンリンパ腫症例において、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法中のHBV再活性化対策として、“月1回のHBVDNAモニタリング”によるpreemptive antiviral therapyの有用性を示した。とくにプレコア変異を有するウイルス複製亢進例においても肝炎発症予防は可能であった。

これまでの本研究結果は、厚生労働省ガイドラインの妥当性を支持する結果であり、HBVDNAモニタリングの重要性について質の高いエビデンスを示すことができたと考える。現在、論文投稿中である。

(2) T細胞性リンパ腫であるATLにおいても、HBV再活性化は10%程度起こりうることを示した。

我々は、以前にモガムリズマブ単剤療法にて、HBV再活性化しうることを報告した(Nakano N et al. *Hepatology Research* 2013)が、今回は単施設レトロスペクティブな研究であるが、定期的なHBVDNAモニタリングにより、B細胞リンパ腫と同程度の再活性化リスクがあることを示唆する結果であった。

(3)モガムリズマブ投与後の B 型劇症肝炎発症報告：

極めて急激に肝障害が出現している理由については、モガムリズマブによる制御性 T 細胞の除去作用によって感染した肝細胞への免疫応答が著明に増強した可能性が示唆される。

ウイルス解析では、プレコア変異を認めず、ウイルス複製は比較的緩徐であった可能性があり、モガムリズマブ投与前に HBV DNA 量が 9.1 log copies/mL 以上であったにもかかわらず、肝障害を認めなかった理由のひとつと考えられる。

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多施設共同臨床研究～HBV-DNA モニタリング～』は、最終解析結果を投稿中である。これまでの結果では、HBV 再活性化ハイリスク群であるリツキシマブ+ステロイド併用例に対し、本試験の HBV-DNA モニタリングによる preemptive antiviral therapy で対策を講じることが可能であった。

今後は、宿主リスク因子の解明に加えて、リツキシマブ以外の抗体薬、分子標的治療薬による HBV 再活性化対策の確立が重要な課題であると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Ifuku H, **Kusumoto S**, Tanaka Y, Totani H, Ishida T, Okada M, Murakami S, **Mizokami M**, Ueda R, Iida S. Fatal reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res.* 2015 Mar 9.
- (2) **Kusumoto S**, Tobinai K.: Screening for and management of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti-B-cell therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*

2014 Dec 5;2014(1):576-83.

- (3) Totani H, **Kusumoto S**, Ishida T, Masuda A, Yoshida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Murakami S, **Mizokami M**, Ueda R, Niimi A, Inagaki H, Tanaka Y, Iida S. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy. *Int J Hematol.* 2015 Jan 30.
- (4) Takahashi H, Ikeda M, Kumada T, Osaki Y, Kondo S, **Kusumoto S**, Ohkawa K, Nadano S, Furuse J, Kudo M, Ito K, Yokoyama M, Okusaka T, Shimoyama M, **Mizokami M**. Multicenter cooperative case survey of hepatitis B virus reactivation by chemotherapeutic agents. *Hepatol Res.* 2015 Jan 27.
- (5) **Kusumoto S**, Tanaka Y, **Mizokami M**, Ueda R. Strategy for preventing hepatitis B reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection after rituximab-containing chemotherapy. *Hepatology.* 2014 Aug;60(2):765-6.

2. 学会発表

- (1) **楠本茂**： がん化学療法中の B 型肝炎ウイルス再活性化のリスクとその対策：最新エビデンスより 第 50 回日本肝臓学会総会_イブニングセミナー 2014 年 5 月 東京
- (2) Haruhito Totani, **Shigeru Kusumoto**, Takashi Ishida, Asahi Ito, Masaki Ri, Hirokazu Komatsu, Ryuzo Ueda, Yasuhito Tanaka, Akio Niimi, Shinsuke Iida : Reactivation of hepatitis B virus (HBV) in HBV-resolved patients with adult T-cell leukemia/lymphoma The 12th Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Oncology 18 July 2014 (Oral presentation) Fukuoka
- (3) **楠本茂**： がん分子標的治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化のリスクとその対策 第 76 回日本血液学会学術集会 コーポレートセミナー36 2014 年 11 月 大阪

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

Sorafenib による B 型肝炎ウイルス再活性化に関する多施設共同研究

研究分担者：池田公史	国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科
研究協力者：伊藤清頭	愛知医科大学 消化器内科
大川和良	大阪府立成人病センター 肝胆膵内科
大崎往夫	大阪赤十字病院 消化器内科
楠本 茂	名古屋市立大学 腫瘍・免疫内科学
工藤正俊	近畿大学 消化器内科
熊田 卓	大垣市民病院 消化器科
近藤俊輔	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
土井俊彦	国立がん研究センター東病院 消化器内科
灘野成人	四国がんセンター 肝胆膵内科
古瀬純司	杏林大学 内科学腫瘍科

研究要旨：

目的：B 型肝炎ウイルス(HBV)再活性化の高リスクを有し、Sorafenib による化学療法を受ける患者を対象として、HBV の再活性化の発生割合を推定し、再活性化を認めた症例の転帰を検討した。

方法：「Sorafenib による B 型肝炎ウイルス再活性化に関する多施設共同観察研究」を計画し、9 施設の多施設共同の観察研究を行った。

結果：2010 年 8 月から 2014 年 9 月までに計 52 例(HBs 抗原陽性例 29 例、HBs 抗原陰性で HBc 抗体または HBs 抗体陽性例 23 例)が登録された。HBV DNA の測定間隔の中央値(範囲)は 67.9 日であった。これまでに HBs 抗原陽性例からの再活性化を 10 例(34.5%)、HBs 抗原陰性で HBc 抗体または HBs 抗体陽性例からの再活性化を 2 例(8.7%)に認めた。HBs 抗原陽性の 10 例中 9 例は抗ウイルス療法を施行中であり、特に治療を必要とせず、自然に改善が見られ、1 例は抗ウイルス療法を施行せず、HBV DNA の改善を認めた。HBs 抗原陰性で HBc 抗体または HBs 抗体陽性例 2 例中 1 例は抗ウイルス療法を行い HBV DNA の改善を認めたが、あと 1 例は抗ウイルス療法を施行せず、HBV DNA の改善を認めた。また、HBV 再活性化を認めた全例で、HBV 再活性化による肝障害をきたした症例は認めなかった。

結語：Sorafenib 施行例での HBV 再活性化は他の固形がんの治療と比べて高率というわけではなかった。定期的に HBV DNA を測定し、適切に対応することで、HBV 再活性化による肝障害も認めず、管理することが可能であった。

A. 研究目的

Sorafenib を施行した患者の肝障害の頻度は高率であり、この肝障害に B 型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化が関与している可能性がある。したがって、HBV 再活性化の高リスクを有し、Sorafenib による化学療法を受ける患者を前向きに集積し、HBV 再活性化の発生割合を推定し、再活性化を認めた症例の転帰を調べた。

B. 研究方法

本試験は、多施設共同の前向き観察研究である。HBs 抗原陽性[sAg(+)]、HBs 抗原陰性で HBc 抗体または HBs 抗体陽性[c/sAb(+)]の HBV 再活性化の高リスク患者で、sorafenib による治療を予定している症例を登録し、定期的に HBV DNA を測定し、再活性化の有無を確認した。HBV 再活性化は HBV DNA が 10 倍以上上昇した場合と定義した。

C. 研究結果

2010年8月から2014年9月までに計52例(sAg(+):29例、c/sAb(+):23例)が登録された。HBV DNAの測定間隔の中央値(範囲)は67.9日であった。これまでにHBs抗原陽性例からの再活性化を10例(34.5%)、HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性例からの再活性化を2例(8.7%)に認めた。また、HBV再活性化を認めた全例で、HBV再活性化による肝障害をきたした症例は認めなかった。

D. 考察

sAg(+)例から10例(34.5%)に再活性化を認めたが、そのうち9例は抗ウイルス療法を施行中であり、特に治療を必要とせず、自然に改善が見られ、あと1例は抗ウイルス療法を施行せず、HBV DNAの改善を認めた。また、c/sAb(+)例から再活性化を認めた2例のうち、1例は抗ウイルス療法を行いHBV DNAの改善を認めたが、あと1例は抗ウイルス療法を施行せず、HBV DNAの改善を認めた。したがって、sorafenibの化学療法において、臨床的に問題となるHBV再活性化は稀であることが判明した。

E. 結論

Sorafenibによる化学療法において、HBV再活性化の頻度は他の固形がんと比べて、高率というわけではなかった。定期的にHBV DNAを測定し、適切に対応することで、HBV再活性化による肝障害も認めず、管理することが可能であった。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

- 1) Takahashi H, Ikeda M, Kumada T, Osaki Y, Kondo S, Kusumoto S, Ohkawa K, Nadano S, Furuse J, Kudo M, Ito K, Yokoyama M, Okusaka T, Shimoyama M, Mizokami M. Multicenter cooperative case survey of hepatitis B virus reactivation by chemotherapeutic agents. *Hepatol Res.* 2015 (In press)
- 2) 池田公史. 化学療法施行時のB型肝炎の

再活性化と留意点 *JOHNS* 30 (8) : 1007-10,2014.

- 3) 池田公史. B型肝炎ウイルス再活性化消化器がん化学療法副作用マネジメント pp256-260 編集 小松義人 株式会社メジカルビュー社 東京都新宿区,2014
2. 学会発表
 - 1) Kondo S, Ikeda M, Kondo S, Kudo M, Nadano S, Furuse J, Osaki Y, Kumada T, Ohkawa K, Mizokami M. Multicenter observational study of reactivation of hepatitis B virus (HBV) caused by chemotherapy for solid tumors (ST). 2014 ASCO Annual Meeting May 30- June 3, 2014 Chicago *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 1590)
 - 2) 池田公史 Liver dysfunction : Chemotherapy in patients with current of resolved hepatitis B viral infection / 肝機能障害・B型肝炎潜在感染患者における化学療法(ワークショップ) 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 2014/07/17-19 福岡市
 - 3) 池田公史 化学療法施行時におけるB型肝炎再活性化対策のUpdate (学術セミナー) 第52回日本癌治療学会学術集会 2014/8/28-30 横浜市
 - 4) Furuse J, Ikeda M, Kondo S, Kudo M, Nadano S, Osaki Y, Kumada T, Ohkawa K, Mizokami M. Multicenter observational study of reactivation of hepatitis B virus caused by chemotherapy for solid tumors. 24nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2015) 12-15 March 2015 Istanbul
 - 5) Furuse J, Ikeda M, Kondo S, Kudo M, Nadano S, Osaki Y, Kumada T, Ohkawa K, Mizokami M. Multicenter observational study of reactivation of hepatitis B virus caused by chemotherapy with sorafenib. 24nd

Conference of the Asian Pacific Association
for the Study of the Liver (APASL2015)
12-15 March 2015
Istanbul

- G. 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

「HBV 再活性化症例のウイルス学的検討」

研究分担者：梅村武司 信州大学医学部消化器内科

研究協力者：田中榮司 信州大学医学部消化器内科

研究要旨： *de novo* B 型肝炎の発症に関連するウイルス学的特徴は明らかにされていない。本研究では全塩基配列を決定して *de novo* B 型肝炎の発症に特徴的なウイルス変異の有無について検討を行った。*de novo* 肝炎 13 例と急性 B 型肝炎 16 例について direct sequencing 法で塩基配列を決定し、genotype B と C についてそれぞれ検討を行った。系統樹解析では *de novo* 肝炎に特異的なクラスターの形成は認めなかった。塩基配列の比較では *de novo* 肝炎例で有意に高率に認められる変異が genotype B では 5 ヲ所、genotype C では 7 ヲ所見つかった。アミノ酸置換した場合に genotype B では S 領域、pre-S1 領域、polymerase 領域にそれぞれ 1 ヲ所、genotype C では S 領域と polymerase 領域に 1 ヲ所有意な変異を認めた。S 領域の変異は HBs 抗原産生と関連が報告されており今後の検討が必要である。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアおよびその既感染者では、抗腫瘍製薬、免疫抑制薬を使用すると、その使用中または使用後に HBV が再活性化して肝機能異常を起こしうる。特に、HBV 既感染者で起こるものを *de novo* B 型肝炎と称している。本邦の疫学調査から *de novo* B 型肝炎は通常の急性 B 型肝炎より劇症化率が高く、劇症化した症例の死亡率が極めて高いことが明らかとなっているがそのメカニズムについては未だ不明である。*de novo* B 型肝炎発症例に関連するウイルス変異について検討を行った。

B. 研究方法

de novo B 型肝炎 13 例 (劇症化 4 例) と急性 B 型肝炎 16 例 (劇症化 3 例) について保存血清から DNA を抽出し PCR で増幅し、直接塩基決定法で全塩基配列を決定した。急性 B 型肝炎例については本邦発症の 39 例をデータベースから加え、計 55 例 (劇症化 29 例) として解析を行った。全塩基配列を用いて N-J 法で系統樹解析を行った。統計学的検討は *de novo* 肝炎例と急性肝炎例で同じ塩基について変異数を計算して、それぞれについてフィッシャー正確確率検定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部臨床倫理委員会で承認されており、倫理上の問題はない。

C. 研究結果

1) genotype B 症例の比較

de novo 肝炎 6 例 (劇症化 2 例) と急性肝炎 16 例 (劇症化 14 例) について検討した。

系統樹解析では *de novo* 肝炎例に特異的なクラスターを形成することはなかった。塩基配列の比較では統計学的に $P < 0.01$ の部位は 5 ヲ所確認された。アミノ酸置換すると S 領域で 1 ヲ所 (*de novo* 4/6 [67%] vs. 急性肝炎 0/16 [0%], $P = 0.0027$)、pre-S1 領域で 1 ヲ所 (*de novo* 3/6 [50%] vs. 急性肝炎 0/16 [0%], $P = 0.019$)、polymerase 領域で 1 ヲ所 (*de novo* 5/6 [83%] vs. 急性肝炎 0/16 [0%], $P = 0.00034$)、計 3 ヲ所に有意な差を認めていた。

2) genotype C 症例の検討

de novo 肝炎 7 例 (劇症化 2 例) と急性肝炎 33 例 (劇症化 15 例) について検討した。

系統樹解析では genotype B 同様に *de novo* 症例だけでクラスターを形成することはなかった。塩基配列の比較では統計学的に $P < 0.01$ の部位は 7 ヲ所確認された。うち 1 ヲ所は $P < 0.001$ であっ

た。アミノ酸置換すると S 領域で 1 カ所 (de novo 5/7 [71%] vs. 急性肝炎 0/33 [0%], P=0.001)、同じ部位が polymerase 領域として (de novo 5/7 [71%] vs. 急性肝炎 0/33 [0%], P=0.001) 有意な差を認めていた。

de novo 肝炎例では劇症化症例が genotype B、C それぞれ 2 例ずつと少ないため劇症化と関連のある変異の有無については明らかにならなかった。

D. 考察

de novo 肝炎症例についての全塩基配列の検討では 1) 系統樹解析では特定のクラスターは作成されなかった。2) genotype B と C それぞれ *de novo* 肝炎で急性肝炎と比較して有意にアミノ酸置換を伴う変異が多く見つかった。特に Genotype B で見つかった S 領域の変異は HBs 抗原の産生に関与している可能性があり、今後の検討課題と考えられた。

E. 結論

急性 B 型肝炎と比較した際に *de novo* B 型肝炎症例に多くみられる変異があり、その中にはアミノ酸でも変化が認められた。今後は次世代シーケンサーで ultra deep sequencing を施行し、その特徴について検討を行う予定である。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of HBeAg-negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res 2014;44:E45-53.

Okuhara S, Umemura T, Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E. Serum levels of Interleukin-22 and hepatitis B core-related antigen are

associated with treatment response to entecavir therapy in chronic hepatitis B. Hepatol Res 2014;44:E172-80.

2. 学会発表

松本晶博、梅村武司、田中榮司:「B 型慢性肝炎核酸アナログ治療例におけるシーケンシャル療法の効果判定方法と予測因子の検討」、第 100 回日本消化器病学会総会、東京、2014 4 月 23 日～26 日

G. 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

B 型肝炎ウイルス再活性化例における HLA-DP の解析

研究分担者：宮寺浩子・国立国際医療研究センター・上級研究員

研究要旨：

ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen (HLA))領域にある *HLA-DP* 遺伝子領域の多型は B 型肝炎慢性化、ウイルス排除と強く関連することから、HLA-DP を介した B 型肝炎ウイルス(HBV)抗原ペプチドの提示が、ウイルス排除、中和抗体産生に寄与していると推測される。HLA-DP を介した HBV ウイルス抗原提示の機序を明らかにするため、本分担研究では、HLA-DP が提示する HBs 抗原、HBc 抗原ペプチドの探索を行った。

A. 研究目的

B 型肝炎慢性化に関連する最も強い遺伝要因は 6 番染色体短腕上 HLA 領域中の *HLA-DP* 遺伝子領域である(Kamatani, et al. (2009) *Nat. Genet.*; Nishida, et al. (2012) *PLoS One*)。東アジア集団で高頻度に見られる *HLA-DPB1*05:01* は B 型肝炎慢性化と関連する。一方、ヨーロッパ集団において高頻度に存在する *HLA-DPB1*04:01*, **04:02* は B 型肝炎慢性化抵抗性、ワクチン応答性、ウイルス排除と関連する。慢性 B 型肝炎抵抗性アリル (*HLA-DPB1*04:01*, **04:02*)産物は HBV 表面抗原タンパク質(HBs 抗原)の抗原提示に関わると推測されるが、B 型肝炎ウイルスに対する免疫応答における HLA-DP の機能は不明である。B 型肝炎ウイルス再活性化と *HLA* との関連は現時点では確立されていないが、HLA-DP を介したウイルス抗原提示が再活性化の機序にも寄与している可能性がある。本研究では HLA-DP タンパク質が提示する HBV 表面抗原タンパク質(HBs)、コアタンパク質(HBc)中の領域を同定することを目的として、HLA-ペプチド相互作用解析を行った。

B. 研究方法

B 型肝炎慢性化に対する感受性・抵抗性と関連する HLA-DP アリル、および、関連を示さない中立性アリル (*HLA-DPA1*01:03*, **02:01*, **02:02*, *HLA-DPB1*02:01*, **03:01*, **04:01*,

05:01*,09:01*) cDNA を HLA 標準細胞株よりクローニングし、哺乳類線維芽細胞株で発現した。HLA-DP タンパク質の細胞表面発現をフローサイトメトリーにて確認した。HLA タンパク質βサブユニット C 末端に His タグを介して、安定発現株可溶性分画中の HLA-DP タンパク質を NTA-Ni プレート上に固定した。HBs 抗原、HBc 抗原全長についてビオチン標識ペプチドライブラリーを作製し、HLA-DP に結合するウイルス抗原ペプチドを探索した。

C. 研究結果

これまでに、主要な *HLA-DP* アリル 6 種類の組換えタンパク質発現系を構築し、HLA-ペプチド結合測定系(Chen, et al. 未発表)を確立した。今年度は、この測定系を用いて HBV 表面抗原(HBs)、コア抗原(HBc)のペプチドライブラリー(ペプチド 63 種類)について HLA-ペプチド結合解析を行った。その結果、慢性化抑制アリル DP04 に特異的に結合する高親和性ペプチド、慢性化進行アリル DP0901、中立アリル DP0301 に弱く結合する低親和性ペプチドを見出した(いずれも未発表)。

D. 考察

本研究では、B 型肝炎慢性化抵抗性と関連する HLA-DP4 がアリル特異的に結合する HBs、HBc 抗原領域を複数箇所見出した。これらの抗原ペプチド領域は、HLA-DP を介したウイルス

排除、中和抗体産生などの獲得免疫応答に関与する可能性があり、今後はこれらの点を明らかにすることが必要である。

2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

E. 結論

B 型肝炎慢性化感受性及び抵抗性に関連する HLA-DP アリルを対象として、HLA-DP 結合抗原ペプチドを HBs, HBc 抗原ペプチドライブラリーから探索し、HLA-DP アリル特異的に結合するウイルス抗原領域を複数箇所、見出した。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表

- 1) 岡部由紀、Cindy Chia-Jung Chen、宮寺浩子、徳永勝士、溝上雅史

HLA-DP 提示 B 型肝炎ウイルス抗原の網羅的探索

日本組織適合性学会第 23 回大会

2014 年 9 月 14 日 長崎

- 2) 宮寺浩子、岡部由紀、Cindy Chia-Jung Chen、徳永勝士、溝上雅史

慢性 B 型肝炎感受性・抵抗性に関連する HLA-DP の機能解析

第 59 回日本人類遺伝学会 第 21 回日本遺伝子診療学会 合同大会

2014 年 11 月 22 日 東京

- 3) 岡部由紀、Cindy Chia-Jung Chen, 宮寺浩子、徳永勝士

Screening and identification of HBV antigens that can be presented to HLA-DP

第 43 回日本免疫学会学術集会

2014 年 12 月 11 日 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし

HBV 再活性化例における高感度測定系と HBs 抗体の推移

研究分担者：是永匡紹 所属先 独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
研究協力者：杉山真也 所属先 独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
研究協力者：向出雅一 所属先 独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

研究要旨：B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化は、がん化学療法および自己免疫疾患治療など幅広い分野で問題となっており、昨今の分子標的治療では特に注目されている。再活性化時の対処の遅れは患者の死に繋がるため、その診断と治療法の確立が求められている。我々は、再活性化要因として HBVDNA を従来法より約 4-8 倍検出感度を上昇させることに成功し、再活性化例でその有用性を確認したところ、従来法で検出される数ヶ月前に、超高感度 HBVDNA 測定にて陽性例が確認される一方、陽性となっても HBVDNA が増加しない症例も確認し、その様な症例では、HBs 抗体価の上昇が確認され HBs 抗体産生増加が HBVDNA 増殖を抑制し、その推移は再活性化予測に繋がる可能性がある。検出感度を上昇させても再活性化は予測できず、検出された HBV の PC/BCP 領域の確認を行っている。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化は、がん化学療法および自己免疫疾患治療など幅広い分野で問題となっており、再活性化時の対処の遅れは患者の死に繋がるため、その診断と治療法の確立が求められている。

2009 年 1 月、厚生労働省ガイドラインが発表され (坪内ら、肝臓 2009)、その後 2011 年 9 月に改訂版が発表された。がん化学療法および免疫抑制療法後の B 型肝炎対策として HBs 抗原陰性ハイリスク群に対して“HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy”が推奨されている一方で、疾患・治療薬による再活性化率が異なること、また再活性化後も HBVDNA が増加しない症例も確認され、モニタリング回数や抗ウイルス剤投与例を減少できる可能性があるも、その判別は困難である。われわれは、再活性化症例を正確に抽出するために超高感度 HBVDNA 測定系の開発を以前より進めており、その臨床的有効性の検討を行った

B. 研究方法

HBVDNA の抽出効率増加と contamination を避けるため 1st PCR まで完全自動化、更に Easy-to-use phylogenetic analysis system を用いた PCR の増幅効率 (Sugiyama et al. Hepatol Res 2011) の上昇により HBVDNA 高感度測定系を構築し、従来法 [Taqman PCR (Roche)] と比較検討し、更に本研究で集められた保存血清より、

高感度測定系の陽性率、及びその有用性について検討した。また HBs 抗体測定も行った。

C. 研究結果

昨年度本研究成果により、各疾患により再活性化率が異なる事、また HBVDNA が陽性になった時点で抗ウイルス剤を介入することで劇症・重症化を予防できることが明らかになった。一方で RCHOP 療法でもその率は 7-8% に収まること、HBVDNA が定量可能になって抗ウイルス剤治療を開始しても、治療可能であった症例も存在するため、抗ウイルス剤投与を遅らせられる可能性はあ 今回の検討で、従来法であるコバス Taqman PCR より 4-8 倍感度良い、高感度系を開発し (図 1)、再活性化前より HBVDNA が検出可能であった症例がある反面、多くは HBVDNA がその後「再陽性化」せず (図 2)、また、「再陽性化」した症例でも、HBVDNA が増加しない症例が存在した (図 3)。この中で HBVDNA が陽性である時期に HBs 抗体価の上昇が確認された。

D. 考察

再活性化症例を、早期に発見するためには、従来法よりも高感度な HBVDNA 測定系を用いても限界があるが、検出された HBVDNA よりウイルス側要因 (pre core 変異、core promoter 変異) を検索することが可能になり、増殖要因が高い症例にのみ、抗ウイルス剤や HBVDNA のモニタリングをすることが可能になると考

えられる。また、HBVDNA が再陽性化しても、増殖しない症例が存在すること、HBs 抗体陽性例では、HBVDNA 再陽性化に時間を要しており、リツキシマブのように B 細胞を knock down する薬剤は除外し、HBs 抗体陽性例では、その減少をみることで、再活性化の危険度を予測できる可能性もある

本測定法にてウイルス変異を測定し、precore 変異がある症例には、更に宿主側の増殖因子として HLA haplotype を組み合わせることで、「再陽性症例」を除外し、再活性化症例、更には劇症化症例を予測できる可能性があり、強いては、現在の抗ウイルス剤予防投与症例を減少させ、医療費減少に貢献できると考えられた。

E. 結論

HBV 超高感度測定系を構築したが、高感度系陽性のみで再活性化予測は困難であった。その中で HBVDNA が検出されながら増殖しない症例が存在すること、その場合 HBs 抗体価が上昇することが確認された。高感度法の技術を生かし、HBVDNA の変異を測定することで、従来法では検討不可能なウイルス変異測定が可能となり、更に宿主因子や HBs 抗体加えることで再活性化症例、更には劇症化症例を予測できる可能性がある。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. PLoS One. 2014 10:9:e86449.

2. 学会発表
なし

G. 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

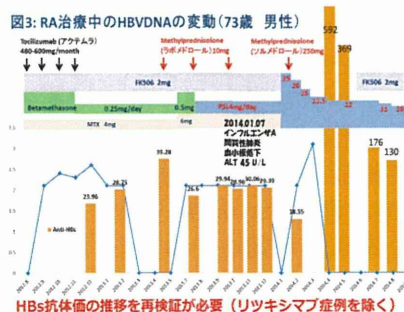
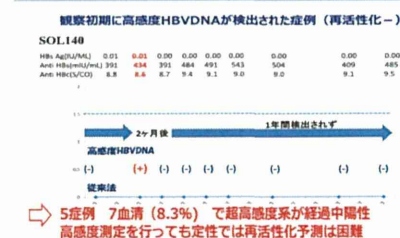
図1. 臨床検体(血清)を用いた検出感度試験
(高感度法 vs. コナスTaqMan HBV-DNA定量法)

B型肝炎患者+健康人 (100検体)		TaqMan法 (0.7ml)	
		検出	検出せず
高感度法 (0.5ml)	検出	42 (42%)	3 (14%)
	検出せず	3 (3%)	41 (41%)

n = 100

McNemar検定 (p = 0.015)
OR = 4.667 (95%CI = 1.3-25.3)

図2: 長期間再活性化を認めない(HBV DNA感度未満) 固形癌症例
: 8症例 84検体 [平均10point/例 平均観察期間15M]



造血幹細胞移植後における B 型肝炎ウイルス再活性化の実態および予防に
関する多施設共同臨床研究

研究分担者：木村公則 都立駒込病院 肝臓内科 部長
研究協力者：坂巻 壽 都立駒込病院 名誉院長
神田善伸 自治医大附属病院 血液科 教授
石川哲也 名古屋大学医学部保健学科 検査技術科学専攻 教授
井上和明 昭和大学医学部藤が丘病院 消化器内科 准教授
垣花和彦 都立駒込病院 血液内科 医長
楠本 茂 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 講師
香西康司 都立多摩総合医療センター 血液内科 部長
高橋和弘 国家公務員共済組合連合会浜の町病院 肝臓科 部長
橋野 聡 北海道大学 保健センター 内科 教授
丸澤宏之 京都大学医学部大学院医学科 消化器内科 講師
山本正英 東京医科歯科大学附属病院 血液内科 助教

研究要旨：造血幹細胞移植後の B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化は悪性リンパ腫に対するリツキシマブ投与後と並んで発症頻度が高い病態であるが、国内での HBV 再活性化の実態や劇症肝炎発症率などは不明な点が多い。また移植後は様々な合併症の治療コントロールが予後に関与しており、その一つである HBV 再活性化の予防ならびに治療の対策が急務である。これらの状況をふまえて、今回平成 25 年度より造血幹細胞移植後の再活性化率の実態調査及び対策を検討する臨床研究を開始した。まず再活性化率の検討では、後方視的観察で当院の 2008 年から 4 年間で造血幹細胞移植を実施した症例 303 例中再活性化を生じた症例は 5 例で約 11.6%であり全例同種移植後の発症であった。また HBV 再活性化の発症を予防する治療として HBV ワクチンに注目し、造血幹細胞移植後のワクチン投与の有用性を検討するため多施設共同臨床研究を計画し、平成 25 年 9 月より登録開始した。平成 27 年 3 月の段階で登録症例は 30 例 (内脱落症例 8 例)、3 症例が HBV ワクチンの接種を開始している状況である。

A. 研究目的

1. 造血幹細胞移植後の HBV 再活性化発症率を検討するために後方視的に観察研究を行う。また再活性化症例において宿主の HBV に対する免疫応答を解析し病態の発症メカニズムを検討する。
2. 造血幹細胞移植を受ける HBs 抗原陰性 (-) HBc 抗体陽性 (+) の既往感染症例に対して HBV ワク

チン接種を行い、再活性化の予防効果を前方視的調査で解明する。HBV 既往感染例を登録して血清 HBV-DNA を 1 ヶ月ごとに測定し、移植後 12 ヶ月の時点で全ての症例にワクチン接種を行う。それらの症例の再活性化の頻度を明らかにすることによりワクチン投与の有用性および HBV-DNA モニタリングの有効性を検討する。

B. 研究方法

1. <対象>

2008年1月から2011年12月までの4年間で当院血液内科にて造血幹細胞移植を実施した303例を対象とした。

<方法>

(1) HLA-A*02 または*A24 陽性の患者末梢血から単核球を密度勾配遠心法を用いて分離する。Phosphate-buffer saline (PBS)で洗浄した後、10% ウシ胎児血清、ペニシリン、ストレプトマイシン、L-グルタミンを含む RPMI 1640 メディウムに浮遊させ CO₂ 5%、37°Cで培養を行う。ペプチド刺激を行う場合は A2 envelope、A2 core、A2 polymerase、A24 core、A24 polymerase のペプチド抗原に加え brefeldin と recombinant human IL-2(10IU/ml)を添加し 4 時間培養する。

同時に PE 標識された以下のテトラマーを用いて患者の HBV 抗原特異的な免疫応答を解析する。HLA-A*0201 HBV core, amino acids 18- 27 (FLPSDFFPSV)、HLA-A*2402 HBV core; amino acids 117- 125 (EYLVSGVW)、HBV polymerase; amino acids 756- 764 (KYTSFPWLL)

2. <対象>

初回造血幹細胞移植を実施予定しているHBs抗原(-)HBc抗体(+)のHBV既往感染例患者(輸血による偽既往感染を考慮しHBs抗体(+)は適格規準より除外した)

<方法>

- (1) 適格規準を満たす造血幹細胞移植予定症例を駒込病院登録センターへ登録する。
- (2) 造血幹細胞移植前に HBV-DNA 定量検査を行い、血清 HBV-DNA が陰性(-)であることを確認する。

(3) 移植後 1 年間は月 1 回の頻度で HBV-DNA 定量検査を行い、12 ヶ月以降は 2 ヶ月に 1 回の頻度で登録後 3 年間まで前方視的にモニタリングする(HBV-DNA モニタリング)。血清 HBs 抗原、HBs 抗体を 2 ヶ月に 1 回の頻度で測定する。HBV-DNA 定量検査は本試験対象では研究費負担にて行う。外注検査会社に連結可能匿名化された検体として送付し、測定する。

(4) HBV ワクチンの接種を移植後 12 ヶ月の時点で開始する。移植後 13, 18 ヶ月の時点で追加接種をおこなう。ワクチン接種は移植の自家・同種は問わない。HBV ワクチンは本試験対象では研究費負担にて行う。

(5) 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ことを強く推奨する。(日本肝臓学会の免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン (改訂版) に基づき、エンテカビルの使用を推奨する。)

(6) 経過中、原疾患の再発・増悪を認め再移植の適応となった場合は脱落としてモニタリングを中止する。

<評価項目>

(1) 主要評価項目

HBV ワクチン投与症例における HBV 再活性化割合

(2) 副次評価項目

1. HBV再活性化による肝障害割合
2. HBV再活性化による劇症肝炎発症割合
3. HBVワクチン投与の安全性
4. HBV 再活性化割合と GVHD の関与
5. HBV ワクチン投与による GVHD の増悪
6. HBV 再活性化割合と HLA の関与
7. HBV 再活性化と抗原特異的細胞 T 細胞、制御性 T 細胞、B 細胞の関与

<目標症例数>

66 例

既存の報告から HBV 再活性化率を 20% とする。HBV ワクチン投与群の再活性化率を 4% と仮定する。第一種過誤 5%、検出力 80% として有意差を得るためには 49 例が必要である。造血幹細胞移植後の再発および病態の悪化による脱落症例を約 20~30% 考慮し目標登録症例数を 66 例とした。

<倫理面への配慮>

- (1) 本試験実施に先立ち、試験担当医師は対象患者に説明同意文書に基づき十分に説明し、患者が試験内容をよく理解したことを確認した上で患者本人より文書で同意取得する。
- (2) 本試験への参加に際しては、本試験実施計画書および患者への説明同意文書が各施設の倫理審査委員会もしくは IRB (機関審査委員会: Institutional Review Board) で承認されなければならない。IRB 承認が得られた場合、各施設の臨床研究責任医師は IRB の承認文書の原本を自らが責任を持って保管し、その写し (コピー) を駒込病院登録センターへ送付する。IRB の承認文書の写しは駒込病院登録センターが保管する。

C. 研究結果

(1) 造血幹細胞移植後の再活性化発症率

2008 年 1 月から 2011 年 12 月までの 4 年間で当院血液内科にて造血幹細胞移植を実施した 303 例を対象とした。HBs 抗原(-)HBc 抗体(+)の HBV 既往感染例は同種移植 37 名 (15%)、自家移植 6 名 (12%) で、HBV 再活性化した症例はそれぞれ、5 (13.5%)、0 名 (0%)、計 5 名 (11.6%)

であった。再活性化の定義としては HBVDNA の陽転化を用いた。再活性化群と非再活性化群とで年齢、性別、移植前治療等各因子を比較検討したが、有意な結果は認めなかった。報告が散見される HBs 抗体価の差も認めなかった。今回既往感染例の診断に関して、HBs 抗体(+)を除外したが造血幹細胞移植症例 228 例中 9 例に輸血による偽陽性の結果が得られた。輸血による移行 HBs 抗体の特徴として、a) HBs 抗体価の低値 b) 一過性の陽性が上げられ、ポリグロビン、新鮮凍結血漿投与後に多く見られた (論文投稿中)。この結果により今回の臨床研究では HBV 既往感染例を HBs 抗原(-)HBc 抗体(+)とした。

(2) 造血幹細胞移植後の再活性化症例に対する抗ウイルス治療効果

当院で経験した造血幹細胞移植後の再活性化症例は 2008 年から追跡調査後 8 例経験した。全例同種移植後の症例であり、再活性化発症時に全例エンテカビル (ETV) の投与を開始した。しかし、ETV 投与開始後 HBVDNA の低下が造血幹細胞移植後以外の再活性化症例と比較し緩徐であることが判明したため、末梢血を用いて HBV に対する免疫応答の解析を行った。比較対象は、造血幹細胞移植後以外の再活性化症例 6 例を用いた。末梢血よりリンパ球を採取し、CD8 陽性 HBV テトラマー陽性細胞数を解析した。造血幹細胞移植症例においては、有意に HBV 特異的 CD8 陽性細胞数が低下しており、抗ウイルス効果の低下に寄与している可能性が示唆された。

(3) 造血幹細胞移植後のワクチン投与における再活性化予防の検討

平成 25 年 8 月 23 日に UMIN000011543 として登録し、9 月 1 日より症例登録を開始した。H27 年 3 月現在、登録症例数は 30 例 (内脱落症例 8) で、22 例が追跡調査を行っている。3 例の

症例に対して HBV ワクチン(ビームゲン)を投与し、特に重篤な有害事象を認めず経過観察している。

(4) 造血幹細胞移植実施施設でのHBV再活性化に対するアンケート調査

国内の年間造血幹細胞移植数が10例以上の施設に対してHBV再活性化に対する実態を把握するためアンケート調査を実施した。回答施設は33施設であり、集計結果として1)HBV既往感染者に対する造血幹細胞移植後は再活性化の頻度が高いことは周知されており、約9割の施設で移植前にHBVDNAの測定がなされていた。2)移植後のHBVDNAのモニタリングは約半数の施設で毎月実施されていたが、適宜の施設が多く、モニタリングの重要性を周知する必要があると考えられた。3)実際HBV再活性化を経験した施設は39%あり、ほとんどの症例に対してエンテカビルが投与されていた。また再活性化症例の内、1例劇症化例があった。病状の臨床経過は不明であるが、死亡の転帰を認めておりHBVDNAのモニタリングの重要性が示唆された。4)HBV再活性化予防にワクチン投与が有効であり、本研究班の臨床研究に興味をもつ施設が多く、今後参加施設を募集していきたい。

D. 考察

造血幹細胞移植では種々の免疫抑制薬・抗悪性腫瘍薬を使用し、長期にわたって強力な免疫抑制状態に置かれるため、HBV再活性化を生じる頻度が高く、実際国内外より報告例が多数散見される。都立駒込病院での最近4年間の集計では全移植数は303症例(同種:252症例、自家:51症例)、うちHBV既感染症例は43例であった。その中でHBV再活性化症例は約12%認められた。HBV再活性化症例は重篤な肝炎がおこりやすく、その予防が極めて重要と考えられる。現在HBV再活性化後の経過観察の報告より、約10%の症例が肝不全になり、約70%の症例では慢性肝炎を生じラミブジンやエンテカビルの投与が行

われている。またエンテカビル投与の中止規準の設定が困難であり継続投与している症例がほとんどである。これは、国、個人の両方に経済的に負担が大きく、HBV再活性化の予防は重要な課題の一つである。また今回我々が示した結果より、造血幹細胞移植後の再活性化症例では抗ウイルス薬の治療効果が低下しており、一層再活性化予防の重要性が示唆される。橋野らは、造血幹細胞移植後のHBV既往感染例に対してHBVワクチン接種が再活性化を予防可能であったと報告しており、今回の臨床研究においてHBVワクチン接種の有効性を確認することの意義は大きいと考える。

E. 結論

HBV既往感染例における造血幹細胞移植後のHBV再活性化発症率は、約12%と高率であり全例が同種移植後であった。造血幹細胞移植後の再活性化症例においては、抗ウイルス薬の治療効果が低下しておりこれは宿主の免疫応答、特に抗原特異的CD8陽性細胞の数量が関与していると思われた。現在造血幹細胞移植後の再活性化を予防するためのHBVワクチンの有用性を多施設共同臨床研究として開始しており今後データの蓄積をおこなう。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

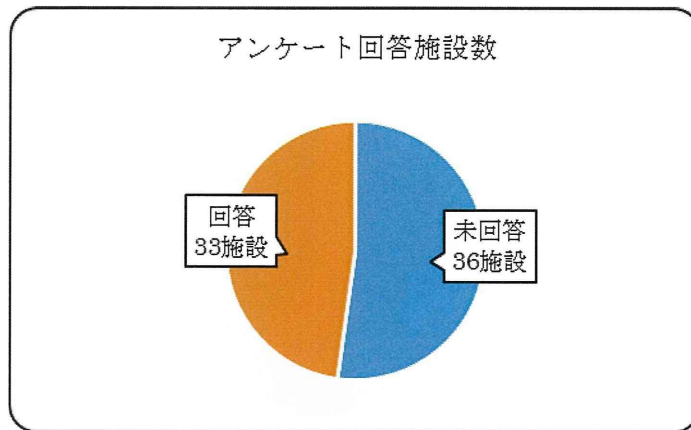
1. Aoki J, Kimura K, Kakihana K, Ohashi K, Sakamaki H. Efficacy and tolerability of Entecavir for hepatitis B virus infection after hematopoietic stem cell transplantation. SpringerPlus 2014 Aug 20;3:450
2. Kowazaki Y, Osawa Y, Imamura J, Ohashi K, Sakamaki H, Kimura K. Immunological analysis with HBV reactivation in a patient after bone marrow transplantation. Internal Medicine 2015 in press

3. Kimura K. Should we try anti-viral therapy for hepatitis C virus infection with pyoderma gangrenosum-like lesions? Hepatol Res. 2014 Feb;44(2):173-5.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

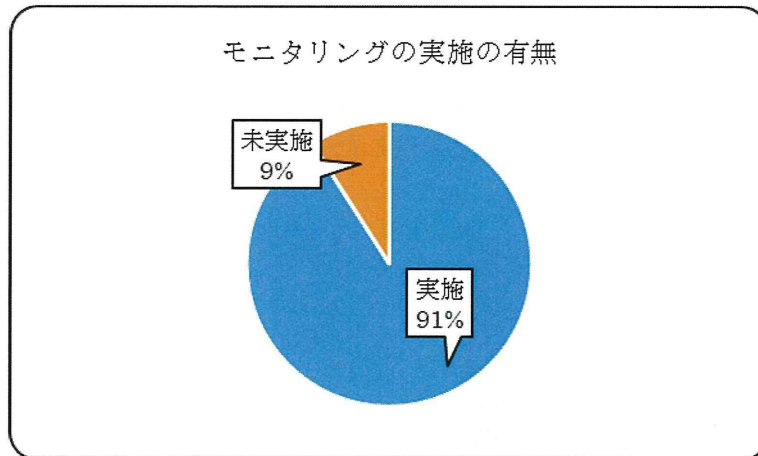
HBV 再活性化に関するアンケート 結果



HBV 既往感染例 (HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性 and/or HBc 抗体陽性) についてお伺いします。

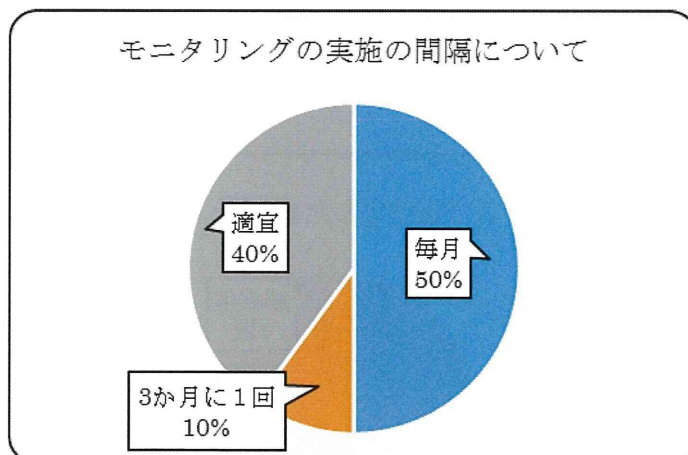
1. 移植後の HBV-DNA モニタリングは実施されていますか？

() はい () いいえ () わかりません



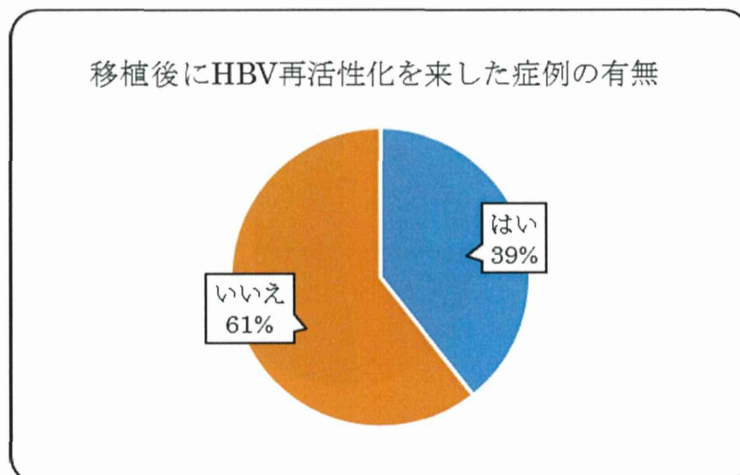
2. 1で「はい」の場合、移植後の HBV-DNA モニタリング間隔はどのくらいですか？

() 毎月 () 3か月に1回 () 適宜



3. 最近3年間（2011年1月1日～2013年12月31日）で造血幹細胞移植後にHBV再活性化を来した症例はありますか？

はい いいえ わかりません

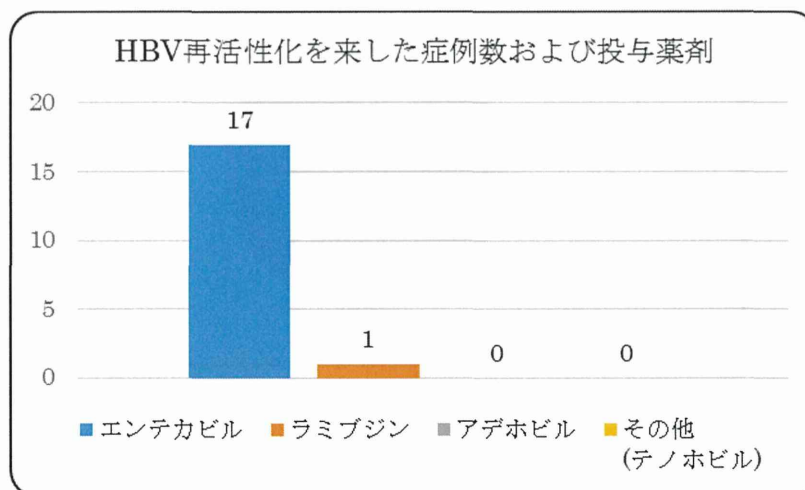


4. 3で「はい」の場合、下記の質問にお答えください。

(ア) 症例数； 例

(イ) 投与薬剤；

エンテカビル ラミブジン アデホビル その他（テノホビル）



(ウ) 劇症化しましたか？ はい いいえ わかりません

