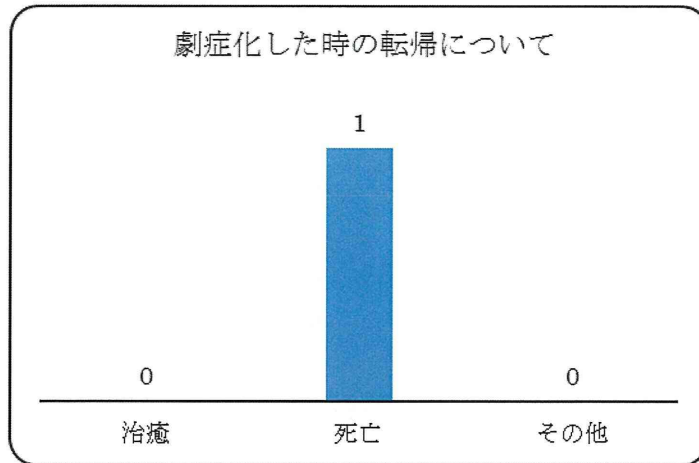


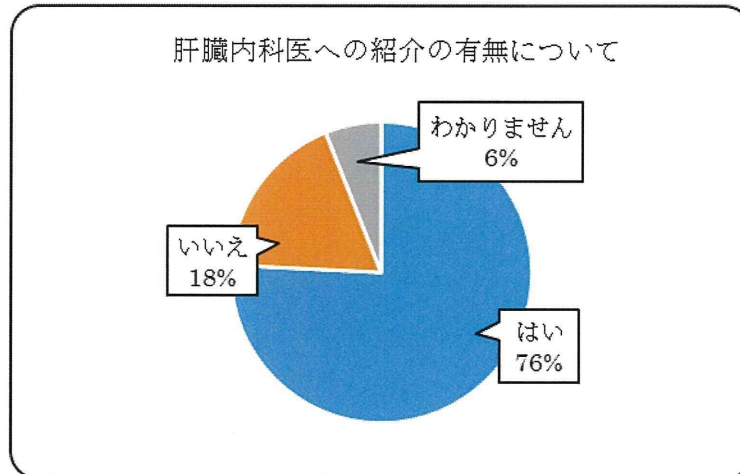
(エ) (ウ) で「はい」の場合、転帰はどうなりましたか？

() 治癒 () 死亡 その他 ()



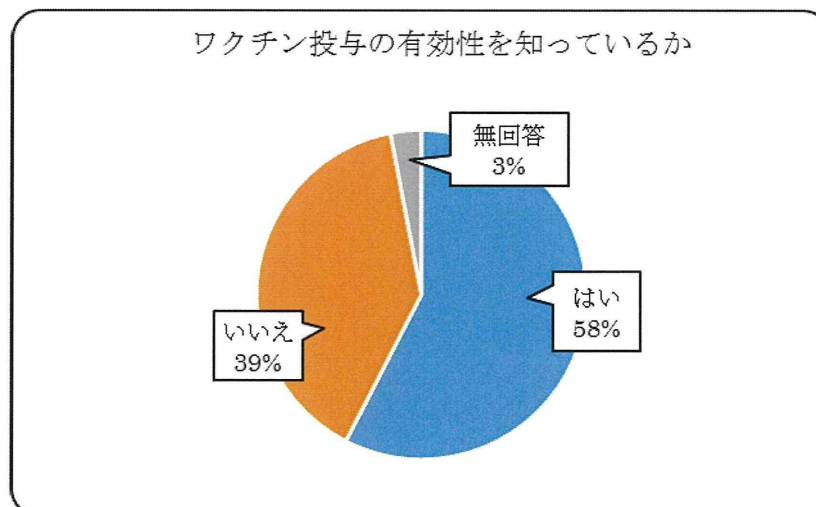
5. HBs 抗原あるいは HBV-DNA 陽性 (HBV 再活性化) となった時点で、肝臓専門医に紹介されていますか？

() はい () いいえ () わかりません



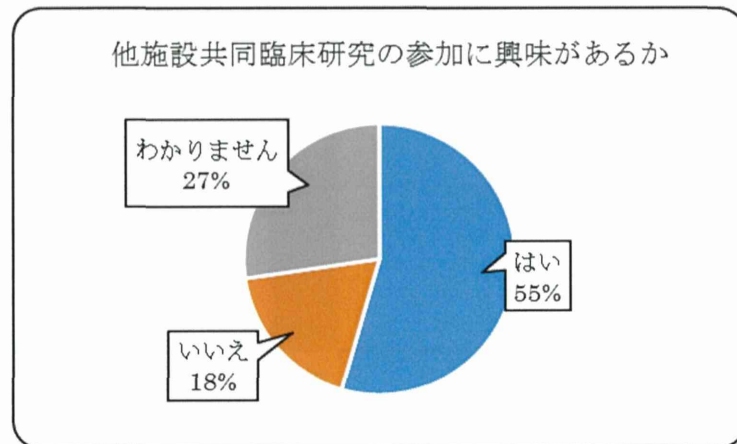
6. 造血幹細胞移植後の HBV 再活性化予防にワクチン投与が有効な可能性があることはご存知ですか？

() はい () いいえ



7. 造血幹細胞移植後の HBV 再活性化予防に対するワクチン投与の多施設共同臨床研究の参加に興味はありますか (UMIN000011543) ? 研究期間内の HBV-DNA の測定、ワクチン費用は研究費より支払われます。

() はい () いいえ () わかりません



以上

国内で使用されているHBVマーカー検査キットに関する性能調査
HBV genotype既知の献血由来検体による検討

研究分担者	大隈 和	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	室長
研究協力者	水落利明	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	客員研究員
研究協力者	内田茂治	日本赤十字社	中央血液研究所	部長
研究協力者	飯沼一茂	国立国際医療研究センター	肝炎・免疫研究センター	客員研究員
研究協力者	出口松夫	大阪大学医学部附属病院	臨床検査部	主任臨床検査技師
研究協力者	藤野達也	国立病院機構長崎医療センター	臨床検査科	主任臨床検査技師
研究協力者	松林圭二	日本赤十字社	北海道ブロック血液センター品質部	副部長
研究協力者	杉山真也	国立国際医療研究センター	肝炎・免疫研究センター	上級研究員
研究協力者	百瀬暖佳	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	主任研究官
研究協力者	浜口 功	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	部長

研究要旨：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎の対策において、B型肝炎ウイルス(HBV)マーカーの血清学的検査は重要である。これまで、国内で製造承認後販売されているHBVマーカー検査キットの性能調査を実施し、キット間での比較検討を行ってきた。本研究ではこの検討をより詳細に行うため、日本赤十字社の協力のもとHBV genotype既知の献血由来検体を用いて、国内で現在使用されているHBs抗体、HBe抗原・抗体、HBc抗体検出／測定キットに関する性能調査を実施した。その結果、HBs抗体検査キットでは、国産キットと海外キットの間に判定の乖離が多く見られ、特にGenotype BとCの検体で顕著に認められた。またHBe抗原・抗体、HBc抗体検査キットでは、国産キット、海外キットを問わず判定結果は比較的良く一致しており乖離は殆どなかった。以上から、現在使用されているHBVマーカー検査キットの一部には判定結果に注意を要するものがあり、最終的な診断には他の検査結果を含めた総合的な判断が必要になることが改めて明らかとなった。今後も今回のような検査キットの性能調査を継続して実施する必要があると考えられた。

A. 研究目的

これまで我々は国内で製造承認後販売されているB型肝炎ウイルス(HBV)マーカー(HBs抗原・抗体、HBc抗体、HBe抗原・抗体)検査キットの性能調査を実施し、キット間での比較検討を行ってきた。そこで本研究では、この検討をより詳細に行うため、日本赤十字社にHBV genotype既知の献血由来検体を供与頂いた。これらの検体を用いて国内で現在使用されているHBs抗原検出／測定キットに関する性能調査を実施したところ、キット間の感度の差や一部のGenotypeの検体における判定乖離が認められ、性能に違いがあることが分かり既に報告した。今回は同検体を用いたHBs抗体、HBe抗原・抗体、HBc抗体検出／測定キットに関する性能調査結果を報告する。

B. 研究方法

【評価試薬】

国内で販売されているHBs抗体測定試薬8キット、HBe抗原・抗体検出試薬6キット、HBc抗体検出試薬7キット(IgMは2キット)

【評価検体】

HBs抗原陽性検体：日本赤十字社献血由来検体(126例)(Genotype A:19, B:60, C:39, D:8)

【評価内容】

HBs抗原陽性検体を用いた測定結果の比較：各検出／測定試薬を用い、日本赤十字社献血由来HBs抗原陽性検体126例について測定した。測定範囲を超えた検体については、各試薬の希釈測定手順に従って、希釈後再検した。(測定回数n=1)

(倫理面への配慮)

日本赤十字社から供与された献血由来検体の使用については、国立感染症研究所の倫理審査委員会で了解されている。

C. 研究結果

1. HBs抗体検査キットの性能調査結果

日本赤十字社献血由来HBs抗原陽性検体126例を用いて測定し結果を比較したところ、Genotype Aについては8キット数中2キット数、19例中2例、Genotype Bについては8キット数中1～6キット数、60例中27例、Genotype Cについては8キット数中1～7キット数、39例中10例、Genotype Dについては8キット数中2及び7キット数、8例中3例のみに陽性が認められた(特にGenotype B、Cの検体において判定乖離が顕著：資料1、2)。

2. HBe抗原・抗体、及びHBc抗体検査キットの性能調査結果

日本赤十字社献血由来HBs抗原陽性検体126例を用いて検査し結果を比較したところ、どのGenotypeにおいても判定結果は比較的良く一致しており、乖離は殆ど認められなかった。

D. 考察

本研究では、HBVマーカー検査キットのこれまでの一斉性能調査に更に踏み込んだ形で、日本赤十字社の協力のもとGenotype別の献血由来HBs抗原陽性検体を用いて、現在国内で承認販売されているHBs抗体、HBe抗原・抗体、HBc抗体検査キットについて性能調査を行った。その結果、HBs抗体検査キットでは、特にGenotype B、Cの検体に判定乖離が認められ、キット間の性能に差があることが分かった。この差は、使用している抗原の違いや反応条件の差などに起因すると考えられた。Genotype B、Cの感染は日本人に多く見られるため、この判定乖離はわが国にとって問題である。以上のことから、現在販売されているHBs抗体検査キットの判定結果には注意を要し、最終的な診断には他の検査結果を含めた総合的な判断が必要になることが改めて明らかとなった。今後は、このような検査キット間の判定乖離を可能な限り改善するために、参照品等を制定し、それを用いた検査法の標準化などを考慮し検討する必要があると考えられる。

E. 結論

本研究では、Genotype別の献血由来HBs抗原陽性検体を用いて、現在国内で承認販売されているHBVマーカー検出／測定キットについて一斉に性能調査を行った。その結果、一部のGenotypeの検体において判定乖離がある検査キットが認められ、キット間の性能に差があることが分かり、本性能調査の重要性が改めて明らかとなった。今後も今回のようなHBVマーカー検査キットの一斉性能調査を継続して、可能であれば定期的実施していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Okuma K, Fukagawa K, Tateyama S, et al., Development of an Infectious Surrogate Hepatitis C Virus Based on a Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Expressing Hepatitis C Virus Envelope Glycoproteins and Green Fluorescent Protein. 2015, Jpn J Infect Dis. in Press.

2. 学会発表

なし

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

資料1：HBs抗体検査キット(A~H)の性能調査比較結果 (Genotype B)

Sample No.	A	B	C	D	E	F	G	H
	12 mIU/mL より大陽性 mIU/mL	6.4 mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	10 mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	8.0 mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	5.0mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	10 mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	6.0mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	5.0mIU/mL 以上陽性 mIU/mL
20	6.4	<6.4	<2.00	<10.300	0.2	0.3	0	0.1
21	9.1	<6.4	<2.00	<10.300	0.1	5.76	0.2	7.4
22	11.3	13.67	3.87	10.90	0.7	3.57	0	2.1
23	5.9	<6.4	<2.00	<10.300	0.2	2.07	1.6	0.5
24	6.7	>1280	73.12	43.90	14.5	4.99	39.9	42.9
25	2.9	<6.4	<2.00	<10.300	1.2	0	0.2	0.1
26	8.4	9.58	<2.00	<10.300	0.4	0.12	0.6	5.7
27	3.4	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.1
28	7.8	93.97	55.76	<10.300	18.4	0	38.5	4.4
29	1.9	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.1
30	11.5	75.61	4.21	<10.300	3.8	7.86	15.9	4.8
31	2.7	<6.4	<2.00	<10.300	3.4	0	0	0.1
32	3.6	167.31	7.34	<10.300	0.7	0.02	10.5	3.9
33	1.4	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.43	0.7	0.1
34	4.7	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.1
35	7.0	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	1.7	0.7
36	4.9	186.88	23.87	<10.300	0.6	5.99	4.5	8.8
37	1.4	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	1.9	0.1
38	5.5	7.64	5.49	<10.300	1.0	0.95	0.1	3.9
39	2.1	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.34	0	0.2
40	0.0	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.06	0.4	3.6
41	4.0	<6.4	<2.00	<10.300	3.5	0.06	0	0.1
42	5.2	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.9
43	46.9	12.29	5.04	27.40	3.6	18.38	1	22.7
44	1.4	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.72	0.6	0.1
45	9.1	13.42	9.00	<10.300	1.8	1	1.7	7.6
46	5.1	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	2.32	1.7	12.6
47	7.7	9.00	<2.00	<10.300	0.1	3.62	0.2	1
48	0.5	15.90	<2.00	<10.300	0.0	0	0.1	3.1
49	3.0	<6.4	<2.00	<10.300	0.2	0	0	0.1
50	5.2	<6.4	<2.00	<10.300	0.6	2.4	2.7	2.1
51	3.1	<6.4	<2.00	<10.300	0.3	1.14	0.5	3.9
52	1.9	<6.4	<2.00	<10.300	0.1	0	0.8	0.1
53	3.5	<6.4	<2.00	19.00	0.1	0.37	0.1	0.8
54	4.2	88.91	4.50	23.10	0.4	4.01	0	4.5
55	3.0	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.1
56	4.4	<6.4	6.39	<10.300	0.0	7.05	0.3	0.1
57	1.8	11.48	<2.00	<10.300	0.1	1.61	1.1	0.4
58	0.4	<6.4	<2.00	<10.300	1.4	0.74	1.2	3.9
59	7.2	<6.4	<2.00	<10.300	1.2	3.03	0	0.2
60	1.9	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.69	0.4	0.4
61	3.6	<6.4	<2.00	<10.300	0.1	0.26	1	0.9
62	7.1	9.90	6.16	<10.300	0.6	0.31	0.9	5.4
63	1.1	<6.4	<2.00	<10.300	0.4	0.78	0.2	14.3
64	1.8	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.6	0.4	0.1
65	19.7	17.11	15.36	12.60	1.2	5.11	2.3	9.2
66	1.0	<6.4	<2.00	<10.300	0.3	0	1.7	3.4
67	2.3	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0.2	2.4
68	16.3	<6.4	<2.00	<10.300	0.1	1.82	0	0.9
69	4.0	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	1.12	0	0.4
70	4.6	31.80	<2.00	<10.300	0.0	0.89	0.4	14.6
71	1.4	18.98	11.81	<10.300	3.8	0.47	3.5	14.3
72	3.3	6.53	<2.00	<10.300	0.1	5.26	0.5	11.1
73	6.5	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.06	0.6	0.2
74	6.8	7.33	6.70	<10.300	0.8	1.03	1	7.2
75	2.4	6.98	<2.00	<10.300	0.5	0.57	0.5	16.3
76	1.7	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.08	0.6	0.6
77	6.0	<6.4	<2.00	<10.300	0.3	0.58	0.5	3.5
78	3.5	<6.4	<2.00	<10.300	0.2	0.22	2.1	0.5
79	6.0	6.70	2.44	<10.300	0.4	1.45	1	22

色付きは陽性、白抜きは陰性

資料2：HBs抗体検査キット(A~H)の性能調査比較結果 (Genotype C)

Sample No.	A	B	C	D	E	F	G	H
	12 mIU/mL より大陽性 mIU/mL	6.4 mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	10 mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	8.0 mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	5.0mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	10 mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	6.0mIU/mL 以上陽性 mIU/mL	5.0mIU/mL 以上陽性 mIU/mL
80	4.5	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0.3	0.1
81	7.6	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.1
82	11.7	<6.4	<2.00	<10.300	0.3	0	0.1	0.1
83	4.4	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.46	0.5	0.2
84	131.0	429.86	32.61	78.50	10.9	16.38	2.6	10.2
85	1.2	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	1.2	0.1
86	5.5	<6.4	<2.00	<10.300	0.2	0.51	0	1.2
87	1.2	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.02	0	0.1
88	2.6	<6.4	<2.00	<10.300	0.2	0	0	0.1
89	9.9	<6.4	4.49	19.00	0.5	0.78	0	0.1
90	2.7	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.1	0	0.3
91	2.4	<6.4	<2.00	<10.300	0.4	0.81	0.2	0.7
92	15.7	<6.4	<2.00	<10.300	0.1	0.29	1	0.1
93	4.0	<6.4	<2.00	<10.300	0.3	0	0	0.1
94	4.5	<6.4	<2.00	<10.300	1.7	0.26	0	0.2
95	3.9	<6.4	<2.00	<10.300	0.7	0.03	0.4	0.1
96	9.0	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.1
97	0.7	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0.2	0.1
98	0.6	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.1
99	56.5	<6.4	9.18	100.00	1.6	5.14	0.2	0.9
100	8.7	<6.4	2.45	<10.300	0.5	1.39	0.2	0.1
101	110.0	<6.4	26.88	85.30	3.1	29.35	0.9	0.1
102	1.2	<6.4	<2.00	<10.300	0.2	0	0.3	0.1
103	18.3	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.1
104	4.8	15.15	<2.00	<10.300	0.1	1.67	0.6	0.3
105	2.5	<6.4	<2.00	<10.300	0.1	0	0	0.1
106	3.5	<6.4	<2.00	<10.300	0.1	0.14	0	0.3
107	1.5	<6.4	<2.00	<10.300	1.0	0	1.1	0.1
108	2.0	<6.4	<2.00	71.40	0.2	1.78	0	0.1
109	9.6	<6.4	<2.00	<10.300	0.5	1.05	1.4	0.1
110	1.4	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.16	1.1	0.1
111	0.6	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0.4	0.1
112	2.0	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.3
113	2.8	214.79	12.94	<10.300	0.3	0	1.3	0.4
114	3.7	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0.01	0.9	0.6
115	0.7	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0.4	0.1
116	9.5	<6.4	4.49	12.60	0.8	6.14	0.1	0.4
117	3.8	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0.3	0.1
118	2.9	<6.4	<2.00	<10.300	0.0	0	0	0.1

色付きは陽性、白抜きは陰性

生体肝移植後 B 型肝炎ワクチンの効果予測としての HLA-DP の一塩基多型の意義

分担研究者：調 憲 九州大学 消化器・総合外科
研究協力者：吉住 朋晴 九州大学 消化器・総合外科

研究要旨：B型肝炎関連の肝移植では予防策を講じなければB型肝炎の再活性化により、グラフト・ロスとなることが報告されている。予防策として核酸アナログと高力価 HBs ヒト免疫グロブリンが用いられ、ほぼ制御できる。しかしながら、生涯にわたる投与が必要で、患者の QOL 低下、医療費の上からも問題である。この状況を改善するにはワクチンによる自己抗体の陽転化が重要である。しかしながら、必ずしも陽転化率は高くはなく、陽転化が事前に予測できればワクチン接種が推奨しやすくなるものと考えられる。そこで HLA-DP の一塩基多型に注目し、コンパニオン診断としての意義を検討した。無効 8 例の男/女比は 6/2、有効 10 例の男/女比は 1/10 ($P=0.002$)、生体肝移植時の平均年齢は各々 54.3 歳、37.0 歳であった ($P=0.01$)。HLA-DPB1 上の rs9277535 の遺伝子多型の検討では、GG/GA がワクチン無効 8 例では各 7/1 例、ワクチン有効 11 例では各 3/8 例であった ($P=0.007$)。対象患者のワクチン接種をすすめ、陽転化予測の validation を行っているところである。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) による非代償性肝硬変に対する究極の治療として肝移植が普及したが、移植後のウイルス制御が未解決である。HBV 関連肝移植には末期 B 型肝炎硬変に対する肝移植と HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植がある。HBV 肝移植では高力価 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) と核酸アナログは HBV 再活性化を制御するが、生涯にわたる HBIG 投与は患者 QOL を低下させ、医療行政上、累積数十億の医療費が必要と推定されること、HBIG の 95% 以上は海外輸入に依存していることが問題である。このため、ワクチン接種による能動免疫の獲得が理想的である。ワクチン接種で抗体陽転化すれば HBIG は不要だが、陽転化の予測ができず率も低いいため積極的な接種が行われていない。HLA-DP の遺伝子多型による HBs 抗体産生の規定が報告され、コンパニオン診断として有用な可能性がある。ワクチン高容量投与による抗体陽転化率の向上を示唆するデータが得られている。

B. 研究方法

九州大学病院で肝移植を施行した症例の中で B 型肝炎ウイルス陽性 26 例、B 型肝炎既往感染 34 例及び HBV ワクチン投与 19 例を用いた。該当症例の末梢血より、ゲノム DNA を抽出した検体を、随時、国立国際医療研究センターに搬送した。国立医療センターに集積後、HLA-DPA1 及び DPB1 の一塩基多型、サブタイプについて検討した。

C. 研究結果

生体肝移植後 HBIG と核酸アナログで B 型肝炎感染予防を 10 ヶ月以上行い、肝機能がほぼ正常な症例 19 例に対し、B 型肝炎ワクチンを毎月投与した。ワクチンが無効であった 8 例とワクチンが有効で HBIG から離脱可能であった 11 例を比較検討した。無効 8 例の男/女比は 6/2、有効 10 例の男/女比は 1/10 ($P=0.002$)、生体肝移植時の平均年齢は各々 54.3 歳、37.0 歳であった ($P=0.01$)。無効 8 例の原疾患は壊死後性肝硬変 6 例、B 型劇症肝炎 1 例、血管腫 1 例であった。有効 11 例では壊死後性肝硬変 4 例、B 型劇症肝炎 4 例、胆道閉鎖症 3 例であった。ワクチン開始時の平均

年齢は各々56.6歳、40.3歳であった(P=0.02)。HLA-DPA1上のrs3077の遺伝子多型の検討では、CC/CTがワクチン無効8例では各5/3例、ワクチン有効10例では各6/5例であった(有意差なし)。HLA-DPB1上のrs9277535の遺伝子多型の検討では、GG/GAがワクチン無効8例では各7/1例、ワクチン有効11例では各3/8例であった(P=0.007)。

現在対象患者のワクチン接種をすすめ、この陽転化予測の validation を行っているところである。

D. 考察

HLA-DPB1上の一塩基多型がHBVワクチンの効果と関連する事が示唆された。さらに性、年齢の因子が、ワクチン効果予測に重要であり、この3因子に基づき、高い精度で行える陽転化予測スコアを開発する。

これらによる陽転化予測の validation を行っているところである

E. 結論

HLA-DPB1上の一塩基多型がHBVワクチンの効果と関連する事が示唆された。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

Bae SK, Shimoda S, Ikegami T, et al. The risk factors for hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation: A 17-year experience at a single center. *Hepato Res.* 2015 Jan 15. doi: 10.1111/hepr.12489. [Epub ahead of print]

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

HBc 抗体低力価陽性献血者における HBV-DNA 陽性率と HBs 抗体価

研究分担者：内田 茂治 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部

研究要旨

HBs 抗原陰性で HBc 抗体低力価陽性（CLEIA 法 COI 値；1.0～12.0）献血者検体 4,742 中 92 検体（1.94%）から HBV-DNA が検出された。検出された HBV-DNA 量は、92 検体中 14 検体（15.2%）は 20 コピー/mL 以下であったが、残り 78 検体（84.8%）は測定感度以下であった。HBc 抗体の力価と HBV-DNA 陽性率との相関は認められなかった。HBV-DNA 陽性献血者は男性 65 名（70.7%）、女性 27 名（29.3%）であり、平均年齢は 57.6 歳（29-69 歳）であった。また、HBs 抗体は 59 検体（64.1%）が陰性（10mIU/mL 以下）であり、残り 33 検体も低力価で 100mIU/mL 以上を示した検体は 1 例のみであった。

A. 研究目的

リツキシマブをはじめとする分子標的薬治療や、免疫抑制剤療法による B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が問題となり、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。一方、このような治療・投薬をとまなわない HBV 感染既往者も、自然経過中に HBV-DNA の陽転化することを前年度に報告した。今年度は感染既往献血者における HBV-DNA 陽性率と HBs 抗体価との関係を調査した。

B. 研究方法

HBc 抗体の測定は CLEIA 法（富士レビオ社 CL4800）にて行い、HBs 抗体価の測定は CLIA 法（アボット社アーキテクト）にて行った。

HBV-DNA の検出はロシュ社の TaqScreen システム（50%検出限界 3.2IU/mL）およびコバス TaqMan HBV「オート」v2.0 により行った。

C. 研究結果

HBs 抗原陰性で HBc 抗体低力価陽性（CLEIA 法 COI；1.0～12.0）献血者検体 4,742

中 92 検体（1.94%）から HBV-DNA が検出された。検出された HBV-DNA 量は、92 検体中 14 検体（15.2%）は 20 コピー/mL 以下であったが、残り 78 検体（84.8%）は測定感度以下であった。HBc 抗体の力価別 HBV-DNA 陽性率は、COI 値 1.0～1.9 群で 1.56%、2.0～2.9 群 1.37%、3.0～3.9 群 2.95%、4.0～4.9 群 2.18%、5.0～5.9 群 1.47%、6.0～6.9 群 2.66%、7.0～7.9 群 1.18%、8.0～8.9 群 1.72%、9.0～9.9 群 4.22%、10.0～10.9 群 0.95%、11.0～11.9 群 1.05%であり、HBc 抗体価と HBV-DNA 陽性率に相関は認められなかった。

HBV-DNA 陽性献血者 92 名の性別は、男性 65 名（70.7%）、女性 27 名（29.3%）で、年齢は 20 歳代 1 名、30 歳代 3 名、40 歳代 5 名、50 歳代 41 名、60 歳代 42 名と高齢者に多く、平均年齢は 57.6 歳（29-69 歳）であった。

HBs 抗体は 59 検体（64.1%）が陰性（10mIU/mL 以下）であり、残り 33 検体も低力価のものも多く、10～19mIU/mL 18 検体、20～29 mIU/mL 6 検体、30～50 mIU/mL 4 検体、50～99 mIU/mL 4 検体で 100mIU/mL 以上（131 mIU/mL）を示した検体は 1 例のみであった。

D. 考察

HBs 抗原陰性で HBc 抗体低力価陽性の感染既往者の HBV-DNA を測定したところ、1.94% が陽性であった。HBV-DNA の検出率と HBc 抗体価との相関は認められなかった。HBV-DNA が検出された献血者は男性が 70.7% を占めており、また年齢では高齢者が多く、50 歳代、60 歳代で全体の 90.2% を占めた。われわれはサイトメガロウイルス (CMV) でも同様に、高齢者で血漿中に CMV-DNA が多く検出されたことを報告している。一般的に女性の方が男性より、若年者の方が高齢者より免疫力が強いといわれ、HBV-DNA の陽性率にも免疫力が関係していると考えられた。

HBV-DNA が検出された検体は、HBs 抗体価の低い例で多く検出された。HBV 感染既往者の肝臓移植後では、高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリンの投与により、血中の HBs 抗体価を一定量以上に維持すれば再活性化を防止できるといわれている。また、輸血用血液の場合も HBc 抗体が高力価陽性であっても、同時に HBs 抗体が 200mIU/mL 以上の血液からの輸血感染例は確認されていない。HBs 抗体価が高い検体では、HBV との免疫複合体が赤血球上の CR1 (complement receptor 1) と結合し、網内系へと運搬され除去されているものと考えられる。

HBV の再活性化は血液疾患患者で 8%、リウマチ患者で 2%、固形がん患者では 1% 発生するといわれ、再活性化防止のための HBV ワクチン接種の検討も行われている。HBs 抗体の重要性が今後も注目されると思われる。近い将来わが国でも導入される HBV の Universal vaccination が、HBV を取り巻く状況を大きく変化させる可能性がある。

E. 結論

HBs 抗原陰性で HBc 抗体低力価陽性の感染既往者の HBV-DNA を測定したところ、1.94% が陽性であった。HBV-DNA の検出率と HBc 抗体価との相関は認められず、男性が 70.7%

を占め、50 歳代、60 歳代で全体の 90.2% を占めた。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

- 1) Sobata R, Shinohara N, Matsumoto C, Uchida S, Igarashi S, Hino S, Satake M, Tadokoro K. First report of human immunodeficiency virus transmission via a blood donation that tested negative by 20-minipool nucleic acid amplification in Japan. *Transfusion* 54: 2361-2362, 2014.
- 2) Owada T, Kaneko M, Matsumoto C, Sobata R, Igarashi M, Suzuki K, Matsubayashi K, Mio K, Uchida S, Satake M, Tadokoro K. Establishment of culture systems for Genotype 3 and 4 hepatitis E virus (HEV) obtained human blood and application of HEV inactivation using a pathogen reduction technology system. *Transfusion* 54: 2820-2827, 2014.
- 3) 田中英夫、伊藤秀美、内田茂治、石川喜樹 日本国内の B 型および C 型肝炎ウイルス感染者数は？ — 献血者スクリーニングデータを補正して — Japanese Association of Cancer Registries No.20 29-38, 2014.

2. 学会発表

- 1) 内田茂治：輸血副作用発生防止への取り組み：感染症副作用（ウイルス、細菌、寄生虫）。第 38 回日本血液事業学会総会（2014 年 10 月 広島）
- 2) 相馬静穂、星友二、長谷川隆、山岸尚仁、若林菜穂子、五反田裕子、内田茂治、佐竹正博、田所憲治：HBV スクリーニング NAT 陽性事例の変遷。第 38 回日本血液事業学会総会（2014 年 10 月 広島）

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

分担研究報告書

HBV再活性化に関与する免疫因子の解析

研究分担者 考藤達哉 国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター 肝疾患先進医療研究室長

研究要旨：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臨床分野で問題となっている。再活性化時の対処の遅れは患者の生命予後に繋がるため、その予測法、診断・治療法の確立が必要である。HBVの再活性化には様々な要因が関与している。疾患の種類、治療薬によって再活性化のリスクが異なることは既に知られている。免疫抑制薬、抗癌剤、分子標的薬等によって、患者体内の免疫環境が変化することが発症に関与することは明らかであるが、その詳細な機序に関しては不明である。

今年度は、HBV再活性化に関与する免疫因子を明らかにすることを目的として、慢性関節リウマチ患者を対象として、治療経過中の血清ケモカイン、サイトカインを網羅的に解析した。経過中にHBVDNA $> 2.1 \log \text{copies/ml}$ 以上に増加した再活性化症例と、非再活性化症例を比較した。HBVDNA増加時にはCCL21, CCL19などが増加し、ALT上昇時にはCXCL10, CXCL11などが増加していた。以上の結果より、再活性化の過程で特徴的に変化するケモカインが確認され、経過中に同ケモカインをモニターすることで再活性化のリスク評価に応用できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

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臨床分野で問題となっている。再活性化時の対処の遅れは患者の生命予後に繋がるため、その予測法、診断・治療法の確立が必要である。疾患種類、治療薬、HBVゲノム変異などが再活性化に関与することが報告されているが、免疫因子に関しては明らかではない。今年度は、HBV再活性化に関与する免疫因子を明らかにし、再活性化リスク評価への応用可能性を明らかにすることを目的と

した。

B. 研究方法

当院に通院中の慢性関節リウマチ患者の中で、HBs抗原陰性、HBc抗体またはHBs抗体陽性のHBV既感染症例を対象とした。経過中にHBVDNAが $2.1 \log \text{copies/ml}$ に増加し、その後ALT 41IU/L と上昇した症例が存在した。本症例は、核酸アナログの投与なく、その後自然にHBVDNAとALTは正常化した。本例と非再活性化例の血清中ケモカイン、サイトカ

インを Multiplex 法を用いて網羅的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立国際医療研究センター倫理審査委員会の承認を受けており、事前に被験者の同意を得ており倫理的問題はないと考える

C. 研究結果

HBV 再活性化を認めた症例では、① HBVDNA 陽性化した時期②ALT 上昇した時期③HBVDNA、ALT が正常化した時期に特徴的なケモカイン、サイトカインが明らかとなった (①CCL21、IL-10 ②CXCL10、CXCL11③CXCL13)。非再活性化例では、経過中ケモカイン、サイトカインの変動は軽微であった。

D. 考察

HBVDNA が陽性化しても、その後自然に陰性化し肝炎を発症しない症例が存在することが明らかになった。また HBVDNA の変動に対応して免疫系が反応しており、免疫反応の性質や強度が肝炎の発症の有無に関与する可能性がある。

E. 結論

再活性化の過程で特徴的に変化するケモカインが確認され、経過中に同ケモカインをモニターすることで再活性化のリスク評価に応用できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1.論文発表

1) Aoki, Y., Sugiyama, M., Murata, K., Yoshio, S., Kurosaki, M., Hashimoto, S., Yatsushashi,

H., Nomura, H., Jong-Hon, K., Takeda, T., Naito, S., Kimura, T., Yamagiwa, Y., Korenaga, M., Imamura, M., Masaki, N., Izumi, N., Kage, M., Mizokami, M., and Kanto, T. Association of serum IFN-λ3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol* 2014 (in press)

2.学会発表

- 1) Yoshio S, Kanto T, Shouji H, Mano Y, Sugiyama M, Mizokami M. Human BDCA3+ dendritic cells enhance NK cell-mediated non-cytopathic inhibition of HBV replication. (Distinguished poster presentation) **The 11th JSH Single Topic Conference, Hepatitis B-recent progress in Basic and Clinical research**, Hiroshima, Japan, 2014
- 2) Kanto T, Yoshio S, Sugiyama M, Mizokami M. Natural killer cells as immunological sentinels against HBV infection. **The 2nd Japan-Italy Liver workshop, Hepatitis, setatosis and hepatocellular carcinoma: molecular basis and clinical links.** Hiroshima, Japan, 2014.

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

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
池田公史	B型肝炎ウイルスの再活性化	小松義人	消化器がん化学療法副作用マネジメント	メディカルレビュー	東京都	2014	256-260

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
Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N and Mizokami M	Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults	Hepatology	59(1)	89-97	2014
Mochida S , Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Fujiwara K, Ichida T, Tsubouchi H.	Classification of the etiologies of acute liver failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan.	Hepatol Res			2014
Uchida Y, Kouyama J, Naiki K, Sugawara K, Inao M, Nakayama N, Mochida S	A Possible Novel Genotype HBV Strain Developing Due to Recombination between Genotypes H and B Strains Isolated from a Japanese Patient	Hepatol Res	44	1130-1141	2014

Harigai M, <u>Mochida S</u> , Mimura T, Koike T, Miyasaka N.	The proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy.	Mod Rheumatol	24	1-7	
<u>Kusumoto S</u> and Tobinai K	Screening for and management of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti-B-cell therapy	Hematology		576- 583	2014
Totani H, <u>Kusumoto S</u> , Ishida T, Masuda A, Yoshida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Murakami S, <u>Mizokami M</u> , 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
Takahashi H, Ikeda M, Kumada T, Osaki Y, Kondo S, <u>Kusumoto S</u> , Ohkawa K, Nadano S, Furuse J, Kudo M, Ito K, Yokoyama M, Okusaka T, Shimoyama M, <u>Mizokami M</u>	Multicenter cooperative case survey of hepatitis B virus reactivation by chemotherapeutic agents.	Hepatol Res.			2015
<u>池田公史</u>	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
Morita S, Matsumoto A, <u>Umemura T</u> , 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	44	E45- 53	2014
Okuhara S, <u>Umemura</u> <u>T</u> , Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M,	Serum levels of Interleukin-22 and hepatitis B core-related antigen are associated with treatment	Hepatol Res	44	E172- 180	2014

Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E	response to entecavir therapy in chronic hepatitis B.				
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, <u>Mochida S</u> , Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, <u>Korenaga M</u> , Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, <u>Mizokami M</u>	New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia.	Plos one	9		2014
Aoki J, <u>Kimura K</u> , Kakihana K, Ohashi K, Sakamaki H	Efficacy and tolerability of Entecavir for hepatitis B virus infection after hematopoietic stem cell transplantation.	Springer Plus	3	450	2014
<u>Kimura K</u>	Should we try anti-viral therapy for hepatitis C virus infection with pyoderma gangrenosum-like lesions?	Hpatol Res	44(2)	173-5	2014

Bae SK, Shimoda S, Ikegami T, et al.	The risk factors for hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation: A 17-year experience at a single center.	Hepato Res			
Sobata R, Shinohara N, Matsumoto C, <u>Uchida S</u> , Igarashi S, Hino S, Satake M, Tadokoro K	First report of human immunodeficiency virus transmission via a blood donation that tested negative by 20-minipool nucleic acid amplification in Japan.	Transfusion	54	2361-2362	2014
Owada T, Kaneko M, Matsumoto C, Sobata R, Igarashi M, Suzuki K, Matsubayashi K, Mio K, <u>Uchida S</u> , Satake M, Tadokoro K	Establishment of culture systems for Genotype 3 and 4 hepatitis E virus (HEV) obtained human blood and application of HEV inactivation using a pathogen reduction technology system.	Transfusion	54	2820-2827	2014
田中英夫、伊藤秀美、 <u>内田茂治</u> 、石川喜樹	日本国内の B 型および C 型肝炎ウイルス感染者数は？ - 献血者スクリーニングデータを補正して -	Japanese Association of Cancer Registeies	20	29-38	2014
Aoki, Y., Sugiyama, M., Murata, K., Yoshio, S., Kurosaki, M., Hashimoto, S., Yatsuhashi, H., Nomura, H., Jong-Hon, K., Takeda, T., Naito, S., Kimura, T., Yamagiwa, Y., Korenaga, M., Imamura, M., Masaki, N., Izumi, N., Kage, M., Mizokami, M., and <u>Kanto, T.</u>	Association of serum IFN-λ3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.	<i>J Gastroenterol</i>			2014 (in press)

IV. 研究成果の刊行物・別刷

消化器がん 化学療法 副作用 マネジメント

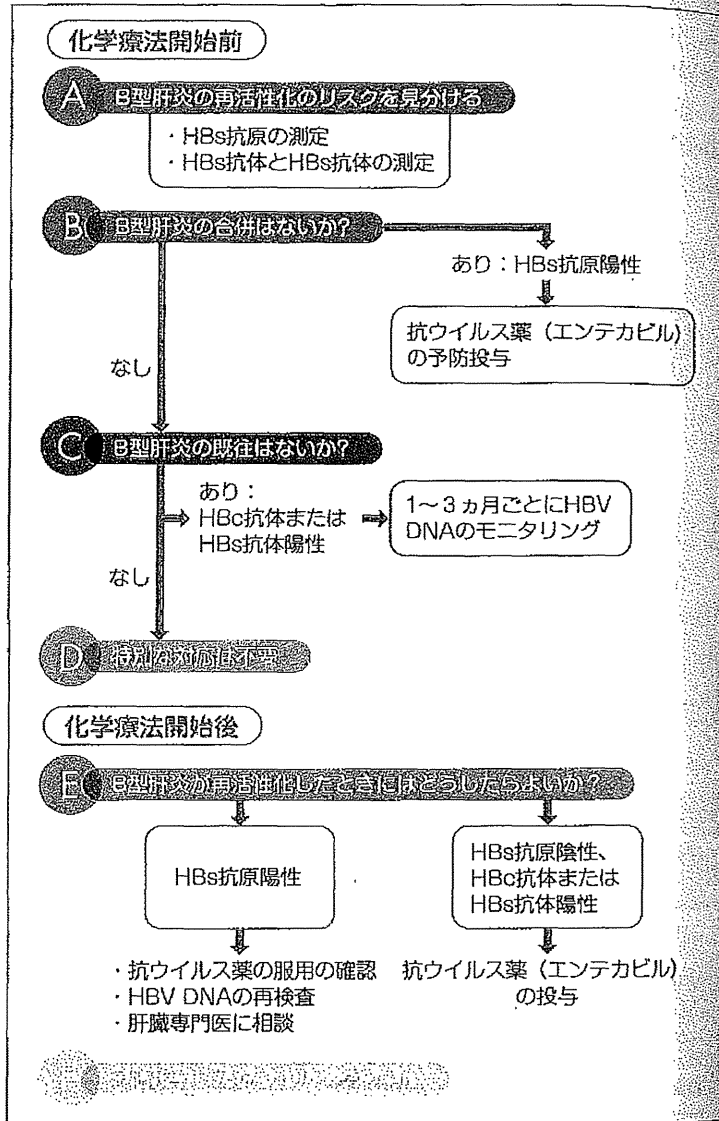


編集 小松嘉人 (北海道大学病院 腫瘍センター 診療教授)

MEDICALVIEW

B型肝炎ウイルスの再活性化

—化学療法開始前にリスクを確認し、病態に応じた対応を—



B型肝炎の合併および既往をみつけるコツ

- HBs抗原を測定し、B型肝炎の活動性を確認する**
 - 化学療法開始前にHBs抗原を測定し、陽性が陰性かを確認する。わが国での化学療法施行例のHBs抗原の陽性割合はおよそ1～3%である。
 - HBs抗原が陽性であった場合、HBe抗原、HBe抗体、HBV-DNAを測定し、B型肝炎の活動性を確認した後、抗ウイルス薬を開始する。
- HBc抗体とHBs抗体を測定し、既往感染を確認する**
 - 化学療法開始前にHBc抗体とHBs抗体を測定し、過去に感染した既往がないかどうかを確認する。どちらかまたは両者が陽性であった場合、既往感染であり、再活性化のリスクがあると判断し、HBV-DNAを測定する。
 - HBV-DNA定量は、感度の高いリアルタイムPCR法が推奨されている。
 - 既往感染者の多くは気づかぬうちに感染した不顕性感染である。わが国でのHBc抗体またはHBs抗体の陽性割合は20～30%と報告されている。
 - 既往感染者では、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながらHBV-DNAの複製が持続しており、化学療法を施行時に再活性化して、重症化し、死亡した例も報告されている。

B型肝炎への対処のコツ

- B型肝炎の活動性を確認したら、エンテカビル投与を開始する**
 - 抗ウイルス薬としては、ラミブジン（ゼフィックス®）やエンテカビル（バラクルード®）などがある。
 - ラミブジン予防投与と無治療を比較したランダム化比較試験で、再活性化の頻度、再活性化による肝障害の頻度の頻度は、ラミブジンの予防投与群で良好な結果が報告されて、有用性が示されている。
 - エンテカビルは、ラミブジンよりも治療効果が優れており、薬剤耐性も少ないこと、ラミブジンとエンテカビルを比較したランダム化試験で、再活性化の頻度、肝障害の頻度も少ないことが報告

2
消化器