

IV. 研究成果の刊行物・別冊

●はじめに

HBs 抗原陽性例に対する癌化学療法に伴う B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化は、従来より多数報告されてきた。

一方、悪性リンパ腫の治療にリツキシマブが使用され始めて以降、HBs 抗原陰性例での HBV 再活性化が報告されるようになった。従来、HBs 抗原陰性例では、HBV 再活性化のリスクは低いと考えられてきたことから、リツキシマブ使用による HBs 抗原陰性例での HBV 再活性化への対応は、今後のリンパ腫治療における新たな課題となる可能性がある。本稿では、B 型肝炎の自然経過と、化学療法およびリツキシマブ投与における HBV 再活性化について疫学的側面から概説した後、その対策法と問題点について述べてみたい。

1 HBV 感染と HBV キャリア

HBV 急性感染後の自然経過を図 1 に示す。チンパンジーにおける感染実験では、HBV に急性感染すると、まず HBV-DNA が上昇し、その約 5 週間後から HBs 抗原が上昇してくる。ヒトにおいては、ほとんどの感染例で HBs 抗原は数週間で消失するが、母子感染や小児期に感染した場合は、数年～10 年、時には一生 HBs 抗原陽性状態が持続する。HBV の感染状態は表 1 のように分類されているが、HBs 抗原陽性または HBV-DNA 陽性 (real-time PCR 法の検出感度: 100copies/ml 以上) の場合、HBV キャリアと定義される。

急性 B 型肝炎を発症して一定期間が経過すると HBs 抗原が陰性化し、HBV-DNA も検出限界 (real-time PCR 法: 100copies/ml) 以下の「HBV carrier late phase」となる。通常、この期間はなんらかの介入がない限り、HBV-DNA は増加することはないため、現状では「既往感染」または「治療」とされている。しかしながら、HBV carrier late phase においても免疫抑制薬やリツキシマブの使用により、HBV-DNA 量が増加する。この状態を、本稿の主題である「HBV 再活性化 (*de novo* 肝炎)」と定義している。また、HBs 抗原陰性であるにもかかわらず、HBV-DNA が少量検出される「occult hepatitis B (occult HB)」も、HBV キャリアからは除外されているが、免疫抑制薬やリツキシマブ使用後 HBV 再活性化のリスクがあると考えられる。

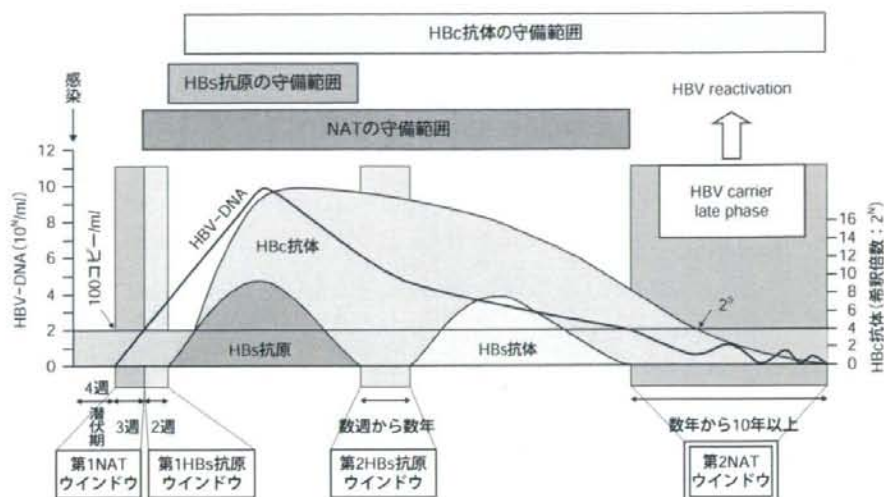


図 1 ● HBV 急性感染後の自然経過

(宮川庚子記念研究財団広報誌「かたつむり」第117号, 2007より改変)

表 1 ● HBV 感染状態の定義

Acute HBV	HBV-DNA 増幅が起こった後、HBs 抗原が陽性となり肝障害が起こる。その後、anti-HBs 抗体が出現し、感染より回復する。成人感染の大半が慢性化せずに治癒する。最近欧米タイプの HBV genotype Ae では、成人感染でも慢性化することが報告されている。
Chronic hepatitis B	わが国の多くは母子感染が原因であったが、成人期の急性肝炎後の慢性化、すなわち HBs 抗原陽性が6ヵ月以上持続かつ肝障害を認める症例が増えている。約20%は肝硬変や肝癌へと進展する。
Aymptomatic or inactive carrier	HBs 抗原は陽性であるが、肝障害は認めない。血清 HBV-DNA 量は少なく、感染リスクは低く、肝硬変や肝癌発症リスクも低い。
Occult hepatitis B	HBs 抗原陰性であるが、血中あるいは肝臓中 HBV-DNA 陽性 (100copies/m/ 以上) の場合に "occult hepatitis B" と定義される。急性肝炎後に HBs 抗原陰性となったにもかかわらず、高感度 PCR 法にて血清中に HBV-DNA が検出される症例があり、その大半が anti-HBc 抗体あるいは anti-HBs 抗体陽性である。
Resolved or past hepatitis B	HBV 既往感染を意味する。anti-HBc 抗体陽性あるいは anti-HBs 抗体陽性である。

2 HBV 再活性化と全身化学療法

慢性 B 型肝炎の自然経過は HBV の増殖と宿主の免疫反応のバランスに依存している¹⁾。HBV は、急性 B 型肝炎の発症から数週～数年が経過し、HBs 抗体が出現した後も、肝臓や末梢血単核球中に存在している。そのため、HBV 曝露歴のある患者では、全身化学療法などによる免疫抑制時に HBV が再増殖・再活性化するリスクを常に有しており、化学療法後、免疫抑制状態からの回復に伴い、免疫担当細胞が HBV 感染肝細胞を攻撃す

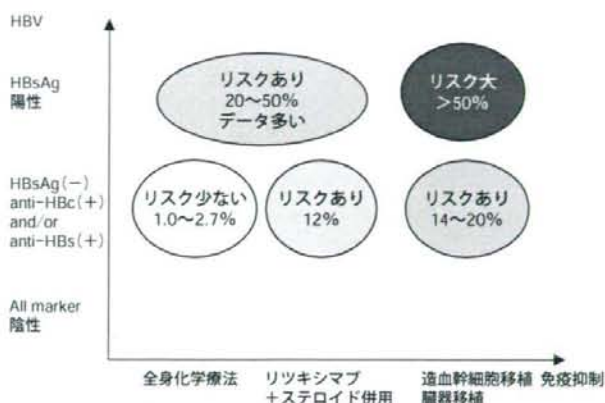


図 2 ● HBV 再活性化のリスク分類

ることにより、B型肝炎が再燃する。

これまでの報告をまとめると²⁾⁻⁷⁾、全身化学療法後の HBV 再活性化の臨床経過の特徴として、以下の3点が挙げられる。

①多くは化学療法終了後に肝炎が発症する。但し、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、化学療法開始後早期に肝炎が発症する場合がある。

②肝炎の発症に先行して、HBV-DNA の増加がみられる。

③HBs 抗原陽性例に加えて、HBs 抗原陰性例の一部においても HBV 再活性化が起こり得る。

1 HBV 再活性化の頻度とリスク

HBV 再活性化の頻度とリスクは、治療に伴う宿主の免疫抑制状態と治療前の HBV 感染状態によって異なる。すなわち、治療による免疫抑制の強さ(化学療法の強さ、免疫抑制薬併用の有無、疾患の違い)や HBV (量、genotype など)に依存する。免疫抑制状態と関連する因子として、ステロイド併用化学療法、造血幹細胞移植(同種>自家)、臓器移植および悪性リンパ腫であることなどが報告されてきた⁸⁾⁻¹⁴⁾。また最近になり、リツキシマブ + ステロイド併用により HBV 再活性化のリスクが増すと報告がされた。

一方、HBV 感染状態を示す治療前の HBV 関連マーカー(HBs 抗原、HBe 抗原、抗 HBe 抗体、抗 HBs 抗体)の有無や HBV-DNA の量が関連すると報告されている¹¹⁾。これらの報告をもとに、HBV および免疫抑制の状態による HBV 再活性化のリスクの分類をまとめた(図 2)。

以下に、悪性リンパ腫例における HBV 再活性化について、リツキシマブを含む化学療法(造血幹細胞移植療法については割愛する)との関連について詳述する。

2 HBs 抗原陽性悪性リンパ腫例における HBV 再活性化

リツキシマブ登場前、HBV 再活性化と悪性リンパ腫の全身化学療法に関する報告の多くは、HBs 抗原陽性例(chronic hepatitis B や asymptomatic or inactive carrier を含む)が大半であった。一般的な認識として、HBs 抗原陽性例は HBV 再活性化のハイリスク群であり、化学療法を施行する場合は、ステロイド併用を避けることや抗ウイルス薬を併用することとされてきた。

HBs 抗原陽性例に化学療法を施行した場合、HBV 再活性化の頻度は 24~53%と報告されている。Yeo らは、193 例の HBs 抗原陽性悪性リンパ腫症例に対して全身化学療法を施行し、24% (47 例)の症例が HBV 再活性化し、肝炎に至ったと報告した¹⁵⁾。また、Lok らは 27 例の悪性リンパ腫症例に対して全身化学療法を施行し、48% (13 例)の症例が HBV 再活性化し、肝炎に至ったと報告した⁵⁾。さらに Lau らは HBs 抗原陽性悪性リンパ腫 30 例を抗ウイルス薬の予防投与をする群としない群に分けて化学療法を施行したところ、予防投与群では HBV 再活性化は 0%であったのに対して、非予防投与群では 8 例 (53%)において HBV 再活性化が起こることを報告した⁴⁾。

なお、HBs 抗原陽性例において、リツキシマブの使用により HBV 再活性化のリスクが上昇したとの報告はないが、これはリツキシマブが登場した時期には既に HBs 抗原陽性例はハイリスク群として認識されていたためと考えられる。

3 HBs 抗原陰性症例と全身化学療法

HBs 抗原陰性例(occult HB や resolved or past HB を含む)は、従来、HBV 再活性化ハイリスク群とは認識されていなかった。前述した Lok らの報告では、HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化割合は 2.7% (2/72 例)であり、HBs 抗原陽性例の 48% (13/27 例)に比較して低い値であった⁵⁾。

しかしながら、リツキシマブ登場後、2001 年の Dervite らによる報告をはじめとして、HBs 抗原陰性悪性リンパ腫例において、HBV 再活性化による肝炎の発症が症例報告として散発的に報告されるようになった。2006 年に Hui らは、HBs 抗原陰性の悪性リンパ腫 244 例に化学療法を施行し、HBV 再活性化による肝炎を 8 例 (3.3%)に認め、8 例全例で HBc 抗体または HBs 抗体が陽性であったと報告した³⁾。また、そのコホートにおける B 型肝炎の発症頻度は、リツキシマブ+ステロイドの化学療法レジメン群では 12.2% (6/49 例)であるのに対して、リツキシマブ+ステロイド以外の化学療法レジメン群では 1.0% (2/195 例)、リツキシマブ+非ステロイドのレジメン群では 2.6% (1/39 例)であった。多変量解析の結果、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法が肝炎発症のリスクファクターであることが示されている。

以上より、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法を施行するにあたり、HBs 抗原陽性

例だけでなく、HBs 抗原陰性例の一部(HBc 抗体陽性、HBs 抗体陽性、HBV-DNA 陽性)も、HBV 再活性化のハイリスク群に含める必要があることが示唆された。

3 リツキシマブ投与例における肝炎・肝障害

1 本邦におけるリツキシマブ投与例における肝炎、肝障害の報告

2001年9月～2002年3月の6ヵ月間、indolent lymphoma に対して、リツキシマブの投与を行った2,575例の全例調査¹⁶⁾によると、うちHBVキャリアなどは62例(2.4%)であり、この中で15例に肝炎・肝障害などが発現したと報告されている。これらすべての症例がHBVに起因するか否かは不明であるが、全例がHBV再活性化によるものと仮定した場合の発症頻度は0.58%(15/2,575)となる。

次に、2001年9月～2006年11月の5年2ヵ月間のリツキシマブ投与例における肝炎・肝障害発症報告¹⁶⁾によると、母集団(投与された症例数)は不明であるが、重篤例が72例(HBs抗原陽性27例、陰性24例、不明21例)報告されている。そのうち死亡21例、回復・軽快39例、不明・未回復12例であった(表2)。特筆すべきは、重篤な肝炎・肝障害発症例の中に、従来、低リスクとされていたHBs抗原陰性例が多く含まれており、これら陰性例のうちHBc抗体陽性例が6例に対し、HBc抗体陰性例は認められなかったことである(不明18例)。転帰については、不明・未回復例が多いものの、死亡例はHBs抗原陽性6例(22%)、HBs抗原陰性11例(46%)であった。

一方、悪性リンパ腫に限らずにみると、厚生労働省班研究全国調査では、2001年1月～2004年12月の4年間で、日本肝臓学会に所属する日本の90施設においてHBV再活性化例が55例報告されている¹⁷⁾。HBV再活性化例の臨床経過を、同時期に診断した急性B

表2 ●重篤な肝炎・肝障害発症報告例¹⁶⁾について(本邦)(期間:2001年9月～2006年11月)
リツキシマブ投与前のウイルスマーカーと転帰

HBs 抗原	例数	死亡	回復・軽快	不明・未回復
+	27	6	15	6
-	24	11	11	2
不明	21	4	13	4

HBs 抗原陰性例の内訳		例数	死亡	回復・軽快	不明・未回復
HBs 抗原	HBs 抗体				
-	+	6	2	4	0
-	-	0	0	0	0
-	不明 ^{**}	18	9	7	2

*リツキシマブとの因果関係が否定されている報告は除く

**測定値の情報なし

(全薬工業株式会社社内資料)

型肝炎1,000例と比較すると、劇症肝炎発症率は27% vs 7%、劇症肝炎死亡率は100% vs 44%であり、臨床経過が大きく異なることが明らかとなった。また本報告でも、HBs抗原陰性例においてHBVが再活性化する症例のあることが示された。

2 海外におけるリツキシマブ投与例におけるHBV再活性化の報告

リツキシマブ投与時のHBV再活性化に関しては、香港や台湾からの報告が大部分を占めており、前述したHuiらの論文³⁾が最もまとまった報告である。なお、海外報告を参考にする場合、HBV感染率は各国で大きく異なることを念頭におく必要がある。

HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体各々の陽性率を比較すると、香港ではHBs抗原は12%、HBc抗体またはHBs抗体陽性率は71~79%であった(表3)³⁾¹¹⁾¹⁸⁾。一方、名古屋市立大学病院の輸血前検査データでは、2005~2006年の2年間3,874検体において、HBs抗原陽性例は1.5%、HBc抗体(および/)またはHBs抗体陽性例は約23%であった¹⁹⁾。

以上のように、悪性リンパ腫の治療におけるリツキシマブ+ステロイド併用化学療法がHBV再活性化のリスクファクターであることを示唆するHuiらの報告により、従来、HBV再活性化のリスクが低いと認識されてきたHBs抗原陰性例のうち、HBc抗体またはHBs抗体陽性例においても、リスク分類を見直す必要が生じている(図2、363頁)。これら症例をHBV再活性化ハイリスク群とした場合、該当する症例数は従来の10倍以上に増加することとなる。

続いて、これらHBV再活性化ハイリスク群に対する対策について、現時点でのエビデンスをまとめ、今後の方向について述べてみたい。

表3 ● HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体陽性率(香港・日本)

	Hong Kong	Hong Kong	Japan (Nagoya)
HBs抗原 (+)	12% ¹¹⁾ (78/626)		1.5% ¹⁹⁾ (56/3,874)
Anti-HBc (+)	76% ¹⁸⁾ (94/124)	62% ²¹⁾ (152/244)	20% ¹⁸⁾ (764/3,874)
Anti-HBs (+)	65% ¹⁸⁾ (81/124)	58% ²¹⁾ (142/244)	22% ¹⁸⁾ (822/3,874)
Anti-HBc (+) and/or Anti-HBs (+)	79% ¹⁸⁾ (98/124)	71% ²¹⁾ (173/244)	23.2% ¹⁸⁾ (899/3,874)

(文献3)11)18)19)による)

4 HBV再活性化による肝炎・肝障害への対策

HBV再活性化による肝炎発症後に、抗ウイルス薬を投与した場合には治療が間に合わない可能性がある。

Yeoらは、32例のHBV再活性化肝炎に対してラミブジン投与を行ったところ、5例(16%)は死亡、22例は全身化学療法を中止もしくは中断せざるを得なかったことを報告した¹⁵⁾。そのうち、症状のあるHBV再活性化の死亡率は4~41%と高率であった。また、本邦においても通常の急性B型肝炎と比較して、HBV再活性化による肝炎では劇症化率

が高く、死亡率も高いことが報告されている¹⁷⁾。したがって、肝障害が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめリスク群を同定し、肝炎・肝障害が出現する前に治療を行う必要があるといえる。

現時点での対策として、①抗ウイルス薬の予防投与、②HBV-DNA モニタリングにより陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する“preemptive therapy”がある。当院での取り組みも含めて、HBs 抗原陽性および陰性に分け、対策法と問題点について述べる。

1 HBs 抗原陽性例：抗ウイルス薬の予防投与が原則

全身化学療法におけるHBV再活性化の問題は“古くて新しい”問題であり、HBs 抗原陽性例はハイリスク群と認識されてきた。予防投与をしない場合にはHBV再活性化の頻度は24~53%と報告されている。

香港・台湾を中心としたグループより、これまでに抗ウイルス薬予防投与の臨床試験が施行され、抗ウイルス薬予防投与の有効性に関する多くのデータがある。

Lauらは、全身化学療法予定のHBs 抗原陽性リンパ腫30例を対象とし、ラミブジン予防投与(化学療法前から化学療法後6週間まで)の有無により二群に割り付けるランダム化比較試験の結果を報告した。HBV再活性化の頻度は0% vs 53%と有意に予防投与群において低かった⁴⁾。また、Yeoらは、全身化学療法予定のHBs 抗原陽性の悪性腫瘍65例を対象とし、ラミブジン予防投与(化学療法前1週間から化学療法終了後8週間まで)を行う第Ⅱ相試験の結果を193例のヒストリカル・コントロールと比較して報告した¹⁵⁾。HBV再活性化の頻度は4.6% vs 24.4%とラミブジンの予防効果が示された。一方で、ラミブジン投与中にもかかわらず、化学療法中にHBV再活性化が3例(4.6%)に認められたことは留意すべきである。

以上より、HBs 抗原陽性例においては、抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則と考えられる(図3、4)。

また、われわれは、HBs 抗原陽性あるいはHBV-DNA 陽性を「HBVキャリア・慢性B型肝炎」として抗ウイルス薬予防投与の対象と考えており、ハイリスク群の同定を目的とし、治療前にHBs 抗原だけでなく、HBc 抗体、HBs 抗体およびHBV-DNA の測定を行っている¹⁹⁾。

抗ウイルス薬の予防投与期間に関するエビデンスはない。治療前1~2週間から開始し、治療後は少なくとも6ヵ月間を目安として予防投与を行っている。また、投与中止前にHBV-DNA が陰性化していることが前提であるが、中止後もHBV-DNA モニタリングは必要と考えられる。

また、抗ウイルス薬の選択については、厚生労働省班会議が提示した平成18年度のB型肝炎慢性肝炎ガイドライン²⁰⁾によると、35歳以上の場合はエンテカビル(バラクルード[®])をファーストラインに推奨している(表4)。ラミブジン(ゼフィックス[®]、エビビル[®])においては、慢性B型肝炎を対象とした臨床試験において、1年間で耐性が出現する症例が24%

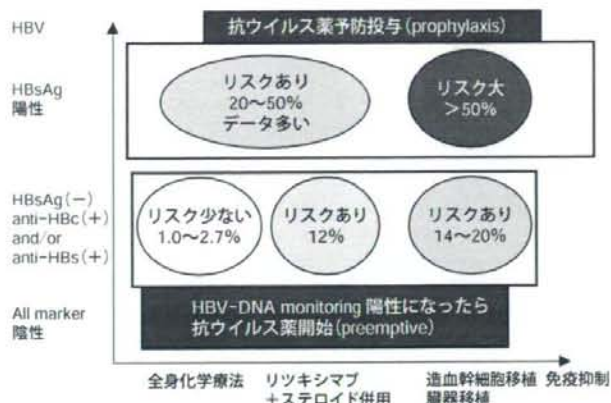


図 3 ●HBV 再活性化ハイリスク群への対策 (名古屋市立大学)

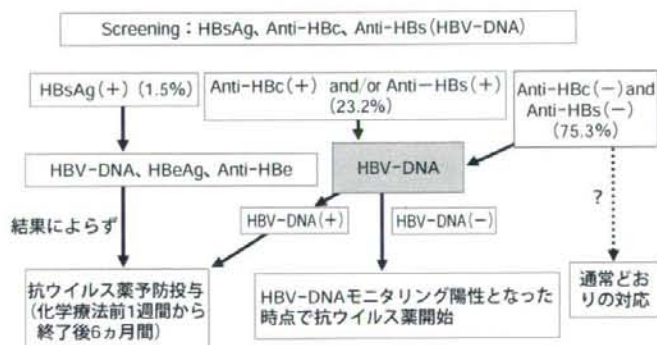


図 4 ●HBV 再活性化対策のフローチャート (名古屋市立大学)

表 4 ●B 型慢性肝炎患者に対する治療ガイドライン

	HBV DNA	$\geq 7\text{LGE}/\text{mI}$ ($10^7\text{copies}/\text{mI}$)	$< 7\text{LGE}/\text{mI}$ ($10^7\text{copies}/\text{mI}$)
	HBe 抗原陽性	IFN 長期間欠	IFN 長期間欠
35 歳未満	HBe 抗原陰性	経過観察 (進行例はラミブジン、エンテカビル)	経過観察 (進行例はラミブジン、エンテカビル)
35 歳以上	HBe 抗原陽性	①エンテカビル(ラミブジン) ②IFN 長期間欠	エンテカビル(ラミブジン)
	HBe 抗原陰性	エンテカビル(ラミブジン)	エンテカビル(ラミブジン)

【ガイドラインの補足】

抗ウイルス療法は、ALT 値が正常値の 1.5 倍以上を持続する場合に考慮する。ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては、アデホビル(またはエンテカビル)の投与が有効である。

肝病変進行例(組織所見が F3 以上)では、エンテカビル(ラミブジン)の投与を考慮する。

*平成 17 年度ガイドラインにおいて、抗ウイルス療法として IFN とラミブジンを中心とした治療法を提示したが、平成 18 年度ガイドラインでは、核酸アナログ製剤をラミブジンからエンテカビルに変更している。

(厚生労働省研究会による平成 18 年度「B 型慢性肝炎の治療ガイドライン」より抜粋、一部追記)

あることが報告されており、予防投与中の耐性化による再燃に注意する必要がある。エンテカビルにおいても長期投与による耐性化の可能性はあるため、薬剤投与の適応および期間については、臨床試験による検討が必要である。われわれは、治療中止のための血清マーカーとして「HB コア関連抗原」に注目しており、この抗原が陰性またはかなり低い値であれば、安全に治療を中止できるとするデータがある²¹⁾。

2 HBs 抗原陰性例：HBV-DNA モニタリングによる臨床試験の必要性

HBs 抗原陰性例におけるデータは極めて限られており、標準的な対策方法は確立していない。これまでの報告からリツキシマブ+ステロイド併用化学療法がHBV 再活性化のリスクファクターであること、本邦においてHBs 抗原陰性ハイリスク群(HBc 抗体あるいはHBs 抗体陽性)が20~25%存在することがわかった。重要な点はHBV 感染率が各国で異なるため、本邦におけるデータを集約し質の高いエビデンスをつくる必要がある。

HBs 抗原陰性ハイリスク群への対策を考えるうえで、HBV 再活性化イベントと時間差についてのデータが参考になる。前述したHuiらの報告³⁾では、化学療法終了後から肝炎発症までの期間の中央値は33.5週(range 12~40週)であり、先行するHBV-DNA 検出から肝炎発症までの期間の中央値は18.5週(range 12~28週)であった(図5)。すなわち、HBV-DNA は肝障害に先行して上昇し、上昇後2~3ヵ月以上経過してから肝機能障害が起こるため、HBV-DNA が陽性(現在保険収載されているPCR法にて400copies/ml以上)となった時点で治療介入しても十分に抗ウイルス効果が期待できる。

以上のような理由から、当院ではHBV-DNA モニタリングにより陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する“preemptive therapy”による対策を行っている(図3、4)¹⁹⁾。治療中は“2ヵ月に1回”、HBV-DNA が上昇する可能性が高い化学療法終了後から1年間は“1ヵ月に1回”の頻度でHBV-DNA を測定し、その後はリスクに応じてHBV-DNA モニタリングを中止するか継続するかを検討している(表5)。これらHBV-DNA モニタリングにおいても、その頻度や期間においてはデータが十分とはいえず、よくデザインされた前方視的臨床試験が必要である。

一方、抗ウイルス薬予防投与については検討すべき選択肢であるが、エビデンスが皆無であり、現時点では耐性化や費用対効果の問題がある。

また、ステロイドを併用しないことによりHBV 再活性化割合が低下することが予想されるが、治療効果においてネガティブな点を考慮する必要がある。Chengらは、HBs 抗原陽性悪性リンパ腫を対象としたランダム化比較試験ではあるが、PSL 併用の有無で二群に層別化し、ステロイドを併用しない群において、統計学的有意差をもってHBV 再活性化割合は低かったことを報告した。一方でステロイドを併用しない群において寛解割合および生存割合も低い傾向にあった(有意差なし)ことを報告している⁸⁾。

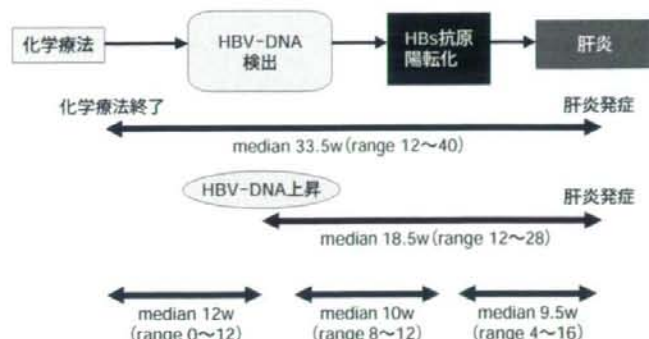


図 5 ● HBs 抗原陰性例での HBV 再活性化イベントと時間差
 (Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al : Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Gastroenterology 131 : 59-68, 2006 による)

表 5 ● HBV-DNA モニタリングにおける化学療法前後に行う検査(名古屋市立大学)

	HBs 抗原	Anti-HBc	Anti-HBs	HBV-DNA	AST/ALT
治療前	○	○	○	○	○
治療中				○	○
2ヵ月ごと					
終了時	○		○ 抗体価低下例は要注意	○	○
終了後				○	○
毎月~12ヵ月					

→ HBV-DNA (PCR 法) 陽性 (>400copies/ml) 時点でエンテカビル投与(予防投与は行わない)

注意点 HBs 抗原陰性例、HBV-DNA 陰性例においては、HBV-DNA モニタリング、抗ウイルス薬予防投与いずれも現時点では保険適応はない。

● おわりに

悪性リンパ腫治療中の HBV 再活性化のリスク分類を見直す必要があること、HBs 抗原陽性および陰性ハイリスク群における対策と問題点について述べた。欧米に比べ、同ウイルスの既感染患者が比較的多いアジアにおいて、再活性化ハイリスク群の同定および肝炎発症予防の標準的対策法を確立することは急務の課題である。

(楠本 茂、田中靖人)

- 文 献 ■
- 1) Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al : The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. Nat Med 2 : 1104-1108, 1996.
 - 2) Yeo W, Johnson PJ : Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology 43 : 209-220, 2006.
 - 3) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al : Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-

- negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 131 : 59-68, 2006.
- 4) Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al : Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 125 : 1742-1749, 2003.
 - 5) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al : Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy : Report of a prospective study. *Gastroenterology* 100 : 182-188, 1991.
 - 6) Westhoff TH JF, Schmittl A, Stoffler-Meilicke M, et al : Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 102 : 1930, 2003.
 - 7) Dervite I, Hober D, Morel P : Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 344 : 68-69, 2001.
 - 8) Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al : Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 37 : 1320-1328, 2003.
 - 9) Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al : Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation : a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 66 : 616-619, 1998.
 - 10) Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, et al : Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients : a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 31 : 295-300, 2003.
 - 11) Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al : Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy : a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 62 : 299-307, 2000.
 - 12) Yeo W, Zee B, Zhong S, et al : Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 90 : 1306-1311, 2004.
 - 13) Lau GK, Liang R, Chiu EK, et al : Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection : a case controlled study. *Bone Marrow Transplant* 19 : 795-799, 1997.
 - 14) Seth P, Alrajhi AA, Kagevi I, et al : Hepatitis B virus reactivation with clinical flare in allogeneic stem cell transplants with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 30 : 189-194, 2002.
 - 15) Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al : Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 : 927-934, 2004.
 - 16) 全業工業社内資料
 - 17) Umemura T, Kiyosawa K : Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 45 : 747-748, 2006.
 - 18) Hui CK, Sun J, Au WY, et al : Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol* 42 : 813-819, 2005.
 - 19) 楠本 茂, 田中靖人, 溝上雅史, ほか : B型肝炎の自然経過と悪性リンパ腫治療における再活性化のリスク. *血液・腫瘍科* 54 : 737-742, 2007.
 - 20) 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(肝炎分野)研究班 : B型肝炎の治療ガイドライン. 2006.
 - 21) Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, et al : Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 36 : 272-276, 2006.

<特別寄稿>

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策
 一厚生労働省「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
 治療の標準化に関する研究」班合同報告一

坪内 博仁^{1,*} 熊田 博光²⁾ 清澤 研道³⁾ 持田 智⁴⁾ 坂井田 功⁵⁾
 田中 榮司⁶⁾ 市田 隆文⁷⁾ 溝上 雅史⁸⁾ 鈴木 一幸⁹⁾ 奥芝 眞彰¹⁰⁾
 森脇 久隆¹¹⁾ 日比 紀文¹²⁾ 林 紀夫¹³⁾ 國土 典宏¹⁴⁾ 藤澤 知雄¹⁵⁾
 石橋 大海¹⁶⁾ 菅原 寧彦¹⁴⁾ 八橋 弘¹⁶⁾ 井戸 章雄¹⁾ 滝川 康裕⁹⁾
 井上 和明¹⁰⁾ 桶谷 真¹⁾ 宇都 浩文¹⁾ 中山 伸朗⁴⁾ 内木 隆文¹¹⁾
 多田慎一郎¹²⁾ 木曾 真一¹³⁾ 矢野 公士¹⁶⁾ 遠藤 龍人⁹⁾ 田中 靖人⁸⁾
 梅村 武司⁶⁾ 熊谷公太郎¹⁾

索引用語： 劇症肝炎 IIBV再活性化 *de novo* B型肝炎 核酸アナログ製剤
 リツキシマブ

近年、化学療法、免疫療法、移植療法の進歩に伴い、多様な抗癌剤や免疫抑制剤を使用する機会が増加している。以前よりB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアに合併した悪性腫瘍患者に対し、ステロイドを併用した化学療法を施行した場合、HBVの急激な増殖すなわち

HBVの再活性化(reactivation)により致死的な重症肝炎が発症することが知られていた¹⁾²⁾。HBV遺伝子にはglucocorticoid enhancement elementが存在するため³⁾、ステロイドにより直接的にウイルス複製が助長されるだけでなく、化学療法による免疫抑制や治療終了後に生じる免疫学的な均衡の破綻により、IIBVの増殖とともに広範な感染肝細胞の破壊を伴う重症肝炎が惹起される。このようなHBVキャリアに対する化学療法時にはラミブジンなどの核酸アナログを予防投与してHBV再活性化を避けることが必要である⁴⁾。

一方、HBs抗原陰性でHBe抗体ないしHBs抗体陽性例は従来HBV既往感染とされ、臨床的には治癒の状態と考えられてきた。しかしこのような既往感染例でも肝臓や末梢血単核球中では低レベルながらIIBV-DNAの複製が長期間持続することが明らかになっている⁵⁾⁶⁾。最近、移植後やB細胞表面抗原CD20に対する抗体であるリツキシマブなど強力な免疫抑制剤の使用により、このような既往感染例からもIIBV再活性化により重症肝炎が発症することが報告され、*de novo* B型肝炎と呼ばれている⁷⁾⁸⁾。厚生労働省「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班の全国調査によりこのような*de novo* B型肝炎は通常のB型肝炎

- 1) 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
 - 2) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
 - 3) 長野赤十字病院内科
 - 4) 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科
 - 5) 山口大学大学院消化器病態内科学
 - 6) 信州大学医学部消化器内科
 - 7) 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科
 - 8) 名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学
 - 9) 岩手医科大学第一内科
 - 10) 昭和大学藤が丘病院消化器内科
 - 11) 岐阜大学大学院消化器病態学
 - 12) 慶應義塾大学医学部消化器内科
 - 13) 大阪大学大学院消化器内科学
 - 14) 東京大学大学院肝胆膵外科学・人工臓器移植外科学
 - 15) 済生会横浜市東部病院こどもセンター
 - 16) 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
- *Corresponding author:
 htsubo@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp
 <受付日2008年10月23日><採択日2008年12月8日>

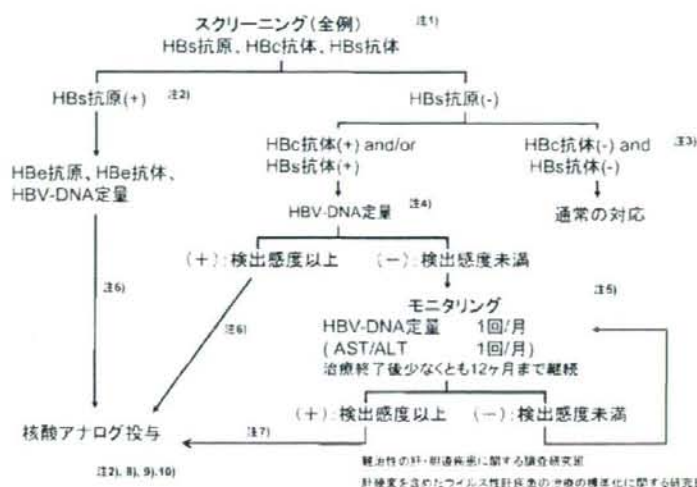


Fig. 1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン*

補足

*血液悪性疾患に対する強力な免疫抑制化学療法中あるいは終了後にHBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) CLIA法で測定することが望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回治療時にHBe抗体、HBs抗体未測定の治療例では抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) PCRおよびリアルタイムPCR法により実施する。より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい。

注5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルタラピンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。

注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。

注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。

スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBe抗体(+) and/or HBs抗体(+)例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12カ月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること。(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV-DNAが持続陰性化していること。

注10) 核酸アナログ投与終了後12カ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

に比して劇症化する頻度が高率で、死亡率も高いことが明らかになった¹⁰⁾¹¹⁾。また、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」¹²⁾で実施している劇症肝炎・遅発性肝不全(LOHF)の全国調査でもここ数年、特に悪性リンパ腫に対しリツキシマブとステロイドを併用したR-CHOP治療例からの劇症化やde novo B型肝炎が増加傾向にあり、予後不良であった¹⁰⁾¹²⁾。以上のような経緯から、早急なHBV再活性化対策が必要

となり、両研究班が合同でワーキンググループを立ち上げ、Fig.1に示すガイドラインを作成した。

ガイドラインの要旨は以下のとおりである。まずHBV再活性化リスク群の同定を目的にスクリーニング検査として、全ての症例にHBs抗原およびHBe抗体、HBs抗体を測定する。HBs抗原が陽性の場合にはさらにHBe抗体、HBe抗体、HBV-DNA定量検査を実施する。HBs抗原陽性例では、無症候性キャリアだけではなく、慢

性肝炎、肝硬変例が含まれる可能性があるので肝臓専門医にコンサルトする必要がある。HBs 抗原陽性例での再活性化のリスクは大きいので、基本的に核酸アナログの予防投与を実施する。但し、HBV 再活性化のリスクが少ない悪性疾患以外の若年 HBe 抗原陽性無症候性キャリアに対するステロイド治療例などでは、核酸アナログ予防投与の有効性に関するエビデンスはなく経過観察など他の選択肢があり、適応は慎重に判断する必要がある。HBs 抗原陰性で HBe 抗体、HBs 抗体いずれも陰性の場合には通常の対応とする。HBs 抗原陰性で HBe 抗体ないし HBs 抗体が陽性、すなわち感染既往例と判断される場合は更に HBV-DNA 定量検査を実施し、HBV-DNA が陽性の場合には核酸アナログの予防投与を行う。一方、HBV-DNA が陰性の場合には HBV-DNA を毎月モニタリングしながら、陽性化した時点で直ちに核酸アナログを投与する。特にリツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例は再活性化のリスクが高いので慎重な対応が必要である。核酸アナログ予防投与例の投与中止時期に関する明確なエビデンスはないが、HBs 抗原陰性、HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性例では免疫抑制・化学療法終了後も 12 カ月間は投与を継続し、この継続期間中に一定の基準を満たせば投与終了も可能とした。以下にガイドライン作成にあたり論点になった事項を補足する。①スクリーニングにあたっては HBs 抗原だけではなく HBe 抗体、HBs 抗体をできるだけ感度の高い検査法で実施する必要がある。HBs 抗原陰性で HBe 抗体、HBs 抗体いずれも陰性の場合でも、患者が既に免疫抑制状態にある場合には抗体が検出されないことがあり、HBV-DNA 定量検査まで測定することが望ましい。②B 型キャリア例の急性増悪では発症後早期の核酸アナログ治療が有効であるが、HBV 再活性化による劇症化例は発症後の核酸アナログ治療では予後不良であり、発症前の予防投与が必要である。しかし既往感染例での HBV 再活性化率は明らかでなく、また本邦における HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性の既往感染例の頻度は高率であることより、全ての症例に核酸アナログの予防投与を実施するのは医療経済的にも困難である。Hui らの報告¹⁶⁾では HBs 抗原陰性例の HBV 再活性化では、HBV-DNA が陽性化し、肝炎が発症するまでに 12~28 週 (平均 18.5 週) を要しており、したがって HBV-DNA を PCR 法またはリアルタイム PCR 法で毎月モニタリングし、検出感度以上になった時点で直ちに核酸アナログを投与しても肝炎の重症化は予防可能と推測される。③核酸アナログ製剤は B 型慢性

肝炎の治療ガイドライン¹⁷⁾に準拠して、エンテカビル投与を推奨している。しかし、投与期間が長期に及ばない場合など、より安価なラミブジンへの代用も検討の余地がある。④核酸アナログ投与終了に関する明確な基準はない。HBs 抗原陽性例では使用する各核酸アナログの投与終了基準に準ずる。HBs 抗原陰性、HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性例では免疫抑制・化学療法終了後も 12 カ月間は投与を継続し、この継続期間中に ALT の正常化と HBV-DNA の持続陰性化が見られる場合は投与終了の検討も可能である。但し、HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は ALT の正常化は必須ではない。また、核酸アナログ予防投与終了後の HBV 再活性化例の報告もあり、投与終了後も更に 12 カ月間は厳重な経過観察が必要である¹⁸⁾。

本ガイドライン作成にあたってはワーキンググループ委員の他、名古屋市立大学肺病・免疫内科学および鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学血液内科グループの協力および助言を得た。今後は本ガイドラインを血液内科をはじめとする関係領域に周知させていくとともに、各分野と協力して本ガイドラインの有効性を検証していくことが重要である。

謝辞：本研究は厚生労働省科学研究費難治性疾患克服研究事業および肝炎等克服緊急対策研究事業からの助成金によって支援された。

文 献

- 1) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188
- 2) Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209-220
- 3) Chou CK, Wang LH, Lin HM, et al. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992; 16: 13-18
- 4) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
- 5) Kuhns M, McNamara A, Mason A, et al. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992; 103: 1649-1656
- 6) Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, et al. Per-

- sistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18: 1313—1318
- 7) Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, et al. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994; 93: 230—239
 - 8) Hui CK, Sun J, Au WY, et al. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol* 2005; 42: 813—819
 - 9) Kawatani T, Suou T, Tajima F, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2001; 67: 45—50
 - 10) Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66: 616—619
 - 11) 清澤研道, 梅村武司, 熊田博光, 他. 免疫抑制・化学療法中に発生する de novo B 型肝炎の発症機序の検討. 「厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業」[B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究] 班 平成 18 年度研究報告書 2007, p30—32
 - 12) 田中榮司, 梅村武司, 清澤研道, 他. de novo B 型肝炎の全国調査成績. 「厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業」[肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究] 班 平成 19 年度研究報告書 2008, p34—35
 - 13) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e52—56
 - 14) 坪内博仁, 桶谷 貞, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2005 年). 「厚生労働省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 18 年度研究報告書 2007, p90—100
 - 15) 坪内博仁, 桶谷 貞, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2006 年). 「厚生労働省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 19 年度研究報告書 2008, p83—94
 - 16) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59—68
 - 17) 熊田博光. 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. 「厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業」[肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究] 班 平成 19 年度研究報告書 2008, p1—11
 - 18) Dai MS, Chao TY, Kao WY, et al. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* 2004; 83: 769—774

Prevention of immunosuppressive therapy or chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection
—Joint report of the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan and the Japanese Study Group of the Standard Antiviral Therapy for Viral Hepatitis—

Hirohito Tsubouchi^{*}, Hiromitsu Kumada¹, Kendo Kiyosawa¹, Satoshi Mochida¹, Isao Sakaida¹, Eiji Tanaka¹, Takafumi Ichida², Masashi Mizokami², Kazuyuki Suzuki³, Shinsyo Yoshida⁴, Hisataka Moriwaki⁵, Toshifumi Hibi⁶, Norio Hayashi⁷, Norihiro Kokudo⁸, Tomoo Fujisawa⁹, Hiromi Ishibashi¹⁰, Yasuhiko Sugawara¹¹, Hiroshi Yatsuhashi¹², Akio Ido¹³, Yasuhiro Takikawa¹⁴, Kazuaki Inoue¹⁵, Makoto Oketani¹⁶, Hirofumi Uto¹, Nobuaki Nakayama¹, Takafumi Naiki¹², Shinichiro Tada¹², Shinichi Kiso¹³, Koji Yano¹⁴, Ryujin Endo¹⁵, Yasuhito Tanaka¹⁶, Takeji Umemura¹⁶, Kotaro Kumagai¹

Key words: fulminant hepatitis HBV reactivation *de novo* hepatitis B nucleoside analog rituximab

Kanzo 2009; 50: 38—42

- 1) Digestive Disease and Life-style related Disease, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
 - 2) Department of Hepatology, Toranomon Hospital
 - 3) Department of Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital
 - 4) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saitama Medical University
 - 5) Department of Gastroenterology and Hepatology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
 - 6) Department of Internal Medicine, Hepatology, and Gastroenterology, Shinshu University School of Medicine
 - 7) Department of Gastroenterology, Juntendo University Shizuoka Hospital
 - 8) Department of Clinical Molecular Informative Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 - 9) First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
 - 10) Division of Gastroenterology, Showa University Fujigaoka Hospital
 - 11) Department of Gastroenterology, Gifu University Graduate School of Medicine
 - 12) Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
 - 13) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine
 - 14) Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
 - 15) Children's Center for Health and Development, Yokohama City Tobu Hospital
 - 16) Clinical Research Center and Clinical Laboratory, NHO Nagasaki Medical Center
- *Corresponding author: htsubo@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the world

Eiji Tanaka · Takeji Umemura

Received: 21 May 2008 / Accepted: 9 June 2008 / Published online: 8 October 2008
© Springer 2008

Abstract Hepatitis B virus (HBV) replication has been shown to persist at low levels in the liver for decades, even in patients with resolved HBV infection. In these cases, reactivation of HBV and ensuing hepatitis during or after cytotoxic or immunosuppressive therapy is now recognized as de novo HBV-related hepatitis. The occurrence of de novo HBV-related hepatitis has become more frequent after the introduction of rituximab for the treatment of hematological disorders, such as malignant lymphomas. More alarmingly, reactivation can lead to fatal fulminant hepatic failure, indicating a need to establish guidelines to prevent the occurrence of de novo HBV-related hepatitis. It is possible that lamivudine prophylaxis and close surveillance of serum HBV DNA are effective in this regard. However, such measures are currently not available to hepatitis B surface antigen (HBsAg)-negative patients in Japan. A preliminary guideline for preventing HBV reactivation during and after cytotoxic or immunosuppressive therapies was made in 2008 by two collaborative study groups from the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare, including measures not only for HBV carriers, but also for patients with resolved HBV infection. Since this recommendation is a tentative one, further testing and improvements are being planned.

Keywords Hepatitis B virus · De novo hepatitis · Reactivation · Immunosuppression · Prevention

History and prevention

Approximately 3 billion people have been exposed to the hepatitis B virus (HBV), and there are an estimated 350 million chronic carriers worldwide [1–3]. The clearance of circulating hepatitis B surface antigen (HBsAg) and appearance of antibody to HBsAg (anti-HBs) with normalization of liver function were generally considered as evidence of complete clearance of HBV from hosts until the early 1990s. Since then, it has been shown that HBV replication persists at low levels in the liver and peripheral blood mononuclear cells for decades, even in HBsAg-negative patients with resolved HBV infection [4–6]. In such patients, HBV replication is suppressed by immune responses to HBV, including specific cytotoxic T lymphocyte (CTL)-mediated responses [4].

HBV reactivation in patients with resolved infection is being reported in increasing numbers because the number of people undergoing strong immunosuppressive therapy is increasing worldwide, especially patients with malignant neoplasms, autoimmune disorders, and following transplantation for prevention of rejection. In those patients with resolved HBV infection, reactivation of HBV and ensuing hepatitis is recognized as de novo HBV-related hepatitis, which sometimes leads to fulminant hepatic failure (FHF) and is thus becoming an alarming, well-recognized complication of immunosuppressive therapy that needs further attention [7–9].

Wands et al. [10] reported that seroconversion from anti-HBs to HBsAg was observed in 5 (13%) of 40 patients with myeloproliferative or lymphoproliferative disorders who received cytotoxic chemotherapy in 1975. This might have been the first report suggesting an association between HBV reactivation and chemotherapy in patients who showed the serological markers of resolved HBV infection.

E. Tanaka (✉) · T. Umemura
Department of Medicine, Shinshu University
School of Medicine, 3-1-1 Asahi,
Matsumoto 390-8621, Japan
e-mail: etanaka@shinshu-u.ac.jp

However, the clinical significance of these phenomena was not clear at that time because our knowledge regarding occult HBV infection was limited. In 1991, Lok et al. reported a prospective study on hepatitis associated with HBV reactivation in patients with malignant lymphoma who received cytotoxic chemotherapy [11]. In their study, HBV reactivation and resulting hepatitis was common in patients who were HBV carriers, but rare (2%) in patients with resolved HBV infection. On the other hand, de novo HBV hepatitis was relatively frequent (14–50%) in patients with hematological disorders who received allogeneic bone marrow transplantation [12–16]. This difference in frequency could be attributed to the difference in extent of immunosuppression between the treatments; generally, immune responses are suppressed more profoundly in patients with allogeneic bone marrow transplantation than in those with ordinary cytotoxic chemotherapy.

The recent occurrence of HBV reactivation hepatitis in the treatment of hematological disorders, such as malignant lymphomas, has drawn the attention of both hepatologists and hematologists [7, 9]. It is considered to be caused mainly by the introduction of rituximab, which is used mainly for the treatment of B-cell-type malignant lymphomas. Accordingly, the US Food and Drug Administration reported a possible relationship between FHF and rituximab use in October 2004. Rituximab is a genetically engineered chimeric murine/human monoclonal antibody against the CD20 antigen found on the surface of normal and malignant B lymphomas and is used alone or in combination with cytotoxic chemotherapeutic drugs [17, 18]. Dervite et al. [19] first reported a possible relationship between HBV reactivation and rituximab use in a patient with resolved HBV infection in 2001. Following that report, several cases of de novo HBV-related hepatitis after treatment with rituximab that proved fatal were reported [20–24]. B cells may act as antigen-presenting cells and prime CTL responses in HBV infection. Rituximab induces profound and durable B cell depletion to an extent of 0% CD20-positive cells, thus possibly enabling reactivation of CTL-suppressed HBV replication to occur.

Hui et al. [25] evaluated the risk of developing de novo HBV-related hepatitis after chemotherapy in Hong Kong. They prospectively followed 244 patients with lymphomas who were negative for HBsAg for a median period of 12.4 months. In their report, eight (3.3%) patients developed de novo HBV-related hepatitis. These eight patients were presumed to have occult HBV infection because they were found to be positive for at least one anti-HBs and for anti-HBc. Of these patients, three developed FHF, one of whom died. Multivariate analysis showed that de novo hepatitis was independently associated with higher risk of FHF, with a relative risk of 29.9. A risk factor for developing de novo hepatitis was the use of a rituximab plus

steroid-containing regime. In addition, elevation of HBV DNA, HBsAg, and alanine aminotransaminase (ALT) values were seen after finishing chemotherapy. Since a 100-fold increase in serum HBV DNA preceded the onset of de novo hepatitis by a median period of 18.5 (range 12–28) weeks, Hui recommended close surveillance for such an increase so that antiviral therapy could be initiated as quickly as possible. On the other hand, Liu et al. suggested the possibility that short-term lamivudine prophylaxis during chemotherapy for patients with occult HBV infection is more cost effective than close surveillance of serum HBV DNA [26]. Further studies are required to clarify this matter.

De novo HBV-related hepatitis after orthotopic liver transplantation was first reported by Douglas et al. in 1993 [27]. Uemoto et al. [28] clarified that HBV strains found in a donor liver before transplantation were the same as those found in a corresponding recipient who developed de novo hepatitis by comparing nucleotide sequences in the HBV genome. Rokuhara et al. [29] also showed that those two strains of HBV were identical by determining the full nucleotide sequence of the HBV genome. According to reports so far, the incidence of de novo hepatitis ranges from 33% to 94% when livers are transplanted from donors with anti-HBc, and from 0% to 0.5% when livers are transplanted from donors without [27–32] indicating that de novo HBV-related hepatitis in liver transplantation recipients is closely associated with occult HBV infection in donor livers. Since the occurrence of de novo hepatitis is quite frequent when donors show serological markers of resolved HBV infection, it may be prevented by the administration of hepatitis B immunoglobulins and nucleot(s)ide analogues in combination [33].

The state of de novo HBV-related hepatitis in Japan was surveyed in 2005 by a group directed by Dr. Kumada (Toranomon Hospital) from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (study for standardization of treatment of viral liver diseases including liver cirrhosis) [34]. In this retrospective study, a total of 55 patients with de novo HBV-related hepatitis were seen between January 2000 and December 2004 in 90 hospitals. During the same period, approximately 1,000 patients with typical acute hepatitis B were diagnosed in those hospitals. Among the 55 patients with de novo HBV-related hepatitis, 27% developed FHF, compared with only 7% of patients with acute hepatitis B. It is noteworthy that mortality was as high as 100% in patients with de novo hepatitis who developed FHF [8]. Taken together, it is evident that de novo HBV-related hepatitis with a strong tendency to develop into FHF with high mortality is an important issue that needs to be addressed.

There seem to be no official guidelines for preventing de novo HBV-related hepatitis occurring during or after cytotoxic or immunosuppressive therapy in the world. The American Association for the Study of Liver Diseases has

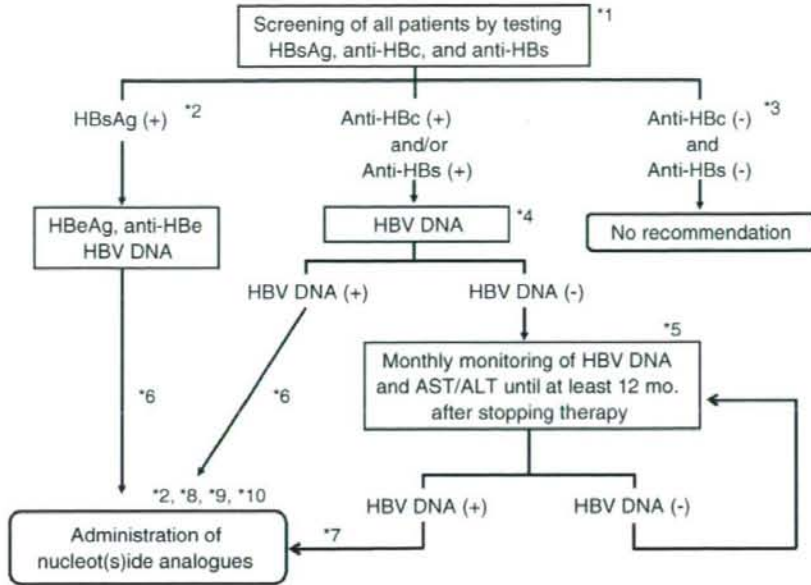


Fig. 1 Recommendation for preventing hepatitis B due to reactivation of HBV during and after immunosuppressive or cytotoxic therapies. The prophylactic administration of nucleot(s)ide analogues recommended here is not completely based on evidence, and thus does not necessarily guarantee the prevention of fulminant hepatic failure. *1 Measurement using chemiluminescence immunosorbent assay is recommended. *2 Consultation with a hepatologist is recommended. *3 It is possible that anti-HBc and anti-HBs becomes undetectable during immunosuppressive or cytotoxic therapies. Additional measurement of HBV DNA is recommended in these cases. *4 HBV DNA is recommended to be tested by methods having the highest sensitivity available. *5 A high risk of developing de novo HBV-related hepatitis should be noted in patients who receive a rituximab plus steroids regime or in those who underwent hematopoietic cell transplantation. Fuldarabine can suppress immune responses profoundly and thus its use requires attention; however, its potential for causing reactivation of HBV is currently unknown. *6 Administration of nucleot(s)ide analogues is recommended as early as possible before starting

immunosuppressive or cytotoxic therapies. *7 Administration of nucleot(s)ide analogues is recommended as soon as possible when HBV DNA becomes detectable during immunosuppressive or cytotoxic therapies. *8 Entecavir is recommended among nucleot(s)ide analogues. *9 In HBV-carrier patients, discontinuation of nucleot(s)ide analogues can be considered when patients meet the conditions shown in the guidelines for the treatment of hepatitis B patients prepared by Dr. Kumada and the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan in 2008. In patients with resolved HBV infection at screening, discontinuation of nucleot(s)ide analogues can be considered when patients meet all of the following conditions: (1) the period after discontinuing immunosuppressive or cytotoxic therapies is at least 12 months, (2) ALT levels are within normal range during this period, and (3) HBV DNA levels are under detection limits during this period. *10 Patients should be followed carefully for 12 months after discontinuing nucleot(s)ide analogues. If serum HBV DNA becomes detectable during the follow-up period, administration of nucleot(s)ide analogues should be recommenced as soon as possible

published the antiviral prophylaxis for HBV carriers, but not for patients with resolved HBV infection [35]. It is possible that nucleot(s)ide analogue prophylaxis and close surveillance of serum HBV DNA are effective to prevent occurrence of de novo HBV-related hepatitis [25, 26]. However, such measures are currently not available to HBsAg-negative patients in Japan. The incidence of de novo HBV-related hepatitis is expected to increase in the future with the advent of stronger immunosuppressive and cytotoxic drugs, such as rituximab. As de novo hepatitis sometimes causes fatal FHF that cannot be controlled with nucleot(s)ide analogues after the onset of hepatitis, guidelines to prevent the occurrence of reactivation are needed.

A preliminary recommendation for preventing HBV reactivation during and after cytotoxic or immunosuppressive therapies was prepared in 2008 by two study

groups from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan in collaboration: the study group for the standardization of treatment of viral liver diseases including liver cirrhosis directed by Dr. Kumada (Toranomon Hospital), and the study group for intractable liver and biliary tract diseases directed by Dr. Tsubouchi (Kagoshima University). This recommendation includes measures not only for HBV carriers, but also for patients with resolved HBV infection, as shown in Fig. 1. Although the guideline is tentative and may need future amendments, it nonetheless represents a first step in addressing the increasing global problem of de novo HBV-related hepatitis.

Acknowledgments This research was supported in part by a Grants-in-Aid from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan and Viral Hepatitis Research Foundation of Japan.