

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

「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
への対策に関する研究」班

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究
(症例登録)

研究分担者 鈴木 孝世 滋賀県立成人病センター副院長（兼）血液・腫瘍科部長

研究要旨

我が国における 50 歳以上の HBV (HBV) 既感染率は地域により差はあるものの、北海道等の高い地域では、50%を超え、医療現場においては常に HBV の再活性化を念頭に置かなければならない。実際に、免疫抑制作用を有する抗腫瘍薬等の使用により HBV の再活性化が発生し、死亡に至った事例の報告がある。強い免疫抑制作用を有する抗腫瘍薬 リツキシマブ (R) ならびに ステロイド (P) の組み合わせを併用した多剤化学療法を施行するび慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 患者のうち、HBV 再活性化の危険性が高い既感染患者群 (HBs 抗原陰性 で HBc 抗体陽性 または HBs 抗体陽性) を対象として、HBV 再活性化の頻度を明らかにする。また、HBV の DNA を定期的に測定することにより、HBV 再活性化を早期に検知し、ひいては抗ウイルス薬を投与する対策法 (“preemptive therapy”) を確立する。

A. 研究目的

【研究の背景】

地球環境の悪化並びに高齢化に伴い、生体の免疫能は低下し、がんの罹患率は年々増加の一途をとっている。なかでも悪性リンパ腫患者数の増加は著しいものがある。

一方、かつて B 型肝炎は国民病ともいえる感染状況にあり、今日、50 歳以上の国民における HBV 既感染率はかなりの高率にのぼる。例えば北海道地域では 50%、東京地区では 25% など。従って、HBV 既感染である DLBCL 患者数は我が国において、増加している現状である。

わが国の悪性リンパ腫の中心的な病型である CD20 陽性 DLBCL に対する標準的治療は 1970 年代に開発された CHOP ((シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン) 療法であったが、2000 年代に入り、B 細胞に特異的に発現する CD20 抗原に対するキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブの導入により、

CHOP 療法との併用より無増悪生存期間および全生存期間ともに有意に延長し、30 年ぶりに標準的治療を更新した。従って、リツキシマブを組み込んだ多剤併用療法は現時点における標準的治療法と認識されている。

ここに、プレドニゾロンに代表されるステロイドとリツキシマブは、ともに免疫抑制力が強い薬剤であることから、リツキシマブ併用 CHOP 療法は担がん患者の免疫を抑制する有害事象により、HBV 既感染悪性リンパ腫患者において HBV を再活性化させ、ひいては重症肝炎や劇症肝炎に至る症例が報告されている。

【研究の目的】

安全にリツキシマブならびにプレドニゾロンを使用するためには、HBV の再活性化の有無を早期に確認する必要がある。

この研究の目的は、リツキシマブ (R) + ステロイド (P) 併用化学療法 (R-CHOP、R-CVP、

R-THP-COP)を施行する BLBCL 患者のうち、HBs 抗原陰性の HBV 再活性化ハイリスク群 (HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性) を対象として、①HBV 再活性化の頻度を明らかにすることと②HBV の DNA を定期的に測定し、抗ウイルス薬を投与する対策法 (“preemptive therapy “) を確立することである。

B. 研究方法と倫理面への配慮

【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+ステロイド併用化学療法 (R-CHOP、R-COP、R-THP-COP、R-C-MOPP 6-8 コース) を施行する HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク (HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性) 患者群。

【方法】

1) 適格条件 (後述) をすべて満たし、文書による同意を得た症例をデータセンター (C-SHOT) へ登録する。

2) 治療前 HBV-DNA が陰性であることを確認したのち、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 年まで前方向的にモニタリングする (研究費負担)。検体は連結可能匿名化され、外注検査会社 (SRL) に送付し、HBV-DNA 量を測定する。

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。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いて、エンテカビルの使用を推奨する。

【エンドポイント】

HBV 再活性化割合

【目標症例数】

H321 例

積算根拠：HBV 再活性化割合の仮の点推定値を 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。脱落例などを 10% 見込むとすると、321 例が必要となる。

【登録期間】

2 年間

【追跡期間】

HBV-DNA モニタリング期間として登録後 1.5 年間、追跡期間は 1 年間 (登録後 1.5 年目から 2.5 年

目まで)

【倫理面への配慮】

適切な症例選択規準と各多剤併用化学療法における中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保している。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守している。

1) 研究実施計画書の institutional review board (IRB)による審査・承認が得られた施設のみが症例を登録する。

2) 説明文書を用いて十分な説明を行い考慮の時間を設けた後、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。

3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。

4) 必要に応じ、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による、臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

1. 滋賀県立成人病センターでは、平成 20 年 6 月に倫理委員会 (施設 IRB) において当臨床試験の承認を得た。

平成 22 年 3 月 2 日までに、未治療進行期で下記の症例登録条件を満たす CD20 陽性 DLBCL 患者 1 症例を登録し、治療計画に従って R-CHOP 療法 6 コースの治療を実施し、現在、治療終了後の観察期間に入っている。これまで、治療による予期しない有害事象や Grade3 以上の非血液毒性は観察されていない。

研究の主題である HBV の再活性化は認めていない。即ち、治療終了後も定期的に施行されている HBV-DNA の値はカットオフ値未満を維持している。肝機能検査においても異常は認めていない。

【症例登録条件】

① 生検にて病理組織学的に B 細胞性非ホジキンリンパ腫と診断されている。

② 免疫組織化学検査もしくはフローサイトメトリー検査にてリンパ腫細胞の CD20 抗原陽性が確認されている。

③ HBs 抗原陰性 (−) 症例のうち、HBc 抗体陽性 (+) もしくは HBs 抗体陽性 (+) (HBc 抗体および HBs 抗体両方陽性を含む) であ

る。

- ④ これまでに全身化学療法歴がない（手術および局所放射線照射の既往は問わない）。
- ⑤ 下記にあげるリツキシマブ＋ステロイド併用化学療法を予定している。

R-CHOP 6-8 コース、R-CVP 6-8 コース、
R-THP-COP 6-8 コース

- ⑥ 年齢が 20 歳以上 79 歳以下であること。
- ⑦ PS (ECOG) が 0-2 であること。
- ⑧ 十分な肝・腎・心・肺機能を有すること。
 - 1) ALT、AST ともに施設基準値の上限の 5 倍以下
 - 2) 総ビリルビン (T-Bil) $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - 3) 血清 Cre $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - 4) SpO₂ $\geq 93\%$ (room air)
 - 5) 十二誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を要する心室性不整脈のいずれをも認めない
 - 6) 心エコーによる左心駆出率 $\geq 50\%$
- ⑨ 本人により本臨床試験について文書による同意が得られている

2. 平成 21 年、本研究が契機となり、リツキシマブ・プレドニゾン以外の免疫抑制作用を持つ薬剤にて治療を行う場合にも、「HBV 既感染並びに HBV キャリアー患者における HBV の再活性化」を HBV-DNA の定期的モニタリングにて検証する研究班が立ち上がった。

「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による HBV 再活性化の実態解明と対策法の確立」班（代表研究者：埼玉医科大学肝臓病学 持田智）

我々の施設も、血液疾患と自己免疫疾患の治療における研究協力施設に推挽され、当該研究計画が平成 22 年 2 月 24 日に当院 IRB で承認され、現在、症例を登録する準備を行っている。

D. 考察

新規分子標的薬であるリツキシマブ、ならびにステロイドを組み込んだ多剤併用化学療法 R-CHOP は未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法である。HBV の DNA を定期的に測定し、早期に HBV 再活性化を把握することを目的とした本研究を通じて得られる成果は、我が国に多い B 型肝炎既感染悪性リンパ腫患者に対

する安全な治療に寄与するものと思われる。

「HBV 既感染 DLBCL 患者に対する、免疫抑制剤を組み込んだ治療」において、HBV-DNA のモニタリングが保険適応となることが望まれる。

E. 結論

治療計画に基づいて 1 例の症例を登録し、プロトコル治療を完了し、経過観察を行っている。現時点までに特段の有害事象は認めず、HBV の再活性化も認めていない。

F. 研究発表

1. Sakai T, Suzuki T, et al.: B cells carrying the *BCL2* translocation compose a cell population that serves as a reservoir for lymphoma of germinal center type. *Cancer Science* 2009;100:2361-7.

2. 鈴木孝世 「胃のリンパ腫」
悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第 3 版
208-211 南江堂
飛内賢正、堀田知光、木下朝博編集
2009 年 12 月 25 日発刊

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。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

「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
への対策に関する研究」班

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究
(症例登録)

研究分担者 渡辺 隆 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部医長

研究要旨

症例登録を積極的に行い、個々の登録症例に関する臨床的背景や臨床経過を
詳細に検討することにより、B型肝炎ウイルス再活性化との関連性を検証する。

A. 研究目的

本研究全体における多数例の解析では検証が困難な、個々の登録症例に関する臨床データの詳細な検討により、B型肝炎ウイルス再活性化との関連性を検証する。

F. 研究発表

特記事項なし。

B. 研究方法と倫理面への配慮

当院における登録症例に関する臨床データを詳細に検討する。

(倫理面への配慮) 院内倫理審査委員会で承認された本研究に関連して通常診療レベルにおいて把握し得る診療情報に基づくため、倫理面で問題となる影響はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。

C.D.E. 研究結果・考察・結論

試験開始から平成22年2月5日の時点で、当院から10人が登録されたが、これまでにHBVの再活性化は認められていない。原病および感染症による死亡がそれぞれ1人ずつ、転院(本研究参加施設)1人、診療拒否による追跡不能1人、および薬剤性(プロカルバジンか) Stevens-Johnson syndrome 発症による治療中断1人が認められた。その他の患者は現在も定期的にモニタリング継続中である。今後も積極的な患者登録、モニタリングの遵守および臨床データの詳細な検討を行う。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書（平成 21 年度）

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
関する研究

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究
（検体及び付帯情報の収集・肝炎ウイルス遺伝子解析）

研究分担者 田中靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学 教授

研究要旨：HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的研究では、HBs 抗原陰性ハイリスク群悪性リンパ腫に対してリツキシマブ＋ステロイド併用化学療法を施行された（登録）146 例中 10 例(6.8%)に HBV 再活性化を認めた。4 例に関してウイルス学的な解析を施行した結果、全例 genotypeC であり、プレコアやコアプロモーター変異によりウイルスは急激に増加することがわかった。HBV-DNA のモニタリングによる早期診断、早期の抗ウイルス療法介入により、HBV は十分コントロール可能であった。

共同研究者氏名

楠本茂、上田龍三

名古屋市立大学大学院医学研究科

（倫理面への配慮）

患者血清については書面上で同意書を取得している。

A. 研究背景・目的

非ホジキンリンパ腫症例に対して、化学療法にリツキシマブを追加した治療法が実施された症例のうち、HBV の再活性化（HBV DNA 陽転化）が認められた症例は保存血漿（血清）を用いてウイルスの各種遺伝子定量・解析・変異の有無等を検討し、HBV 再活性化との関係を明らかにする。

B. 研究方法

HBV 再活性化研究の試験開始から 18 か月が経過し、登録 146 例中 10 例(6.8%)に HBV 再活性化を認めた。これらの HBV 再活性化例のウイルス複製亢進や重症化に寄与するウイルス遺伝子型やプレコア(PC)/コアプロモーター(CP)変異を検討した。

C. 研究結果

HBV 再活性化した 10 例中 4 例の保存血清を用いてウイルス学的検討を行った。
① 4 例はすべて genotypeC であった。
② 2 例は PC/CP 変異をいずれも認めず、1 例は PC 変異のみ、1 例は PC/CP 変異ともに有していた。
③ PC/CP 変異ともに有していた症例はそれ以外の症例に比べて再活性化時のウイルス複製が亢進していた。

D.E. 考察・結論

HBV-DNA のモニタリングによる早期診断、早期の抗ウイルス療法介入により、HBV は十分コントロール可能であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kurbanov F, **Tanaka Y**, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatol Res.* 2010 Jan;40(1):14-30.
- (2) Mukaide M, **Tanaka Y**, Shin-I T, et al. Mechanism of entecavir resistance of hepatitis B virus with viral breakthrough as determined by long-term clinical assessment and molecular docking simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Feb;54(2):882-9.
- (3) Tatematsu K, **Tanaka Y**, Kurbanov F, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol.* 2009 Oct;83(20):10538-47.
- (4) Kusumoto S, **Tanaka Y**, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol.* 2009 Jul;90(1):13-23.
- (5) Kusakabe A, **Tanaka Y**, Mochida S, et al. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res.* 2009 Jul;39(7):648-56. Epub 2009 Apr 23.
- (6) Fung J, Lai CL, **Tanaka Y**, et al. The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. *Am J Gastroenterol.* 2009 Aug;104(8):1940-6.
2. その他の発表
- (1) Sugauchi F, **Tanaka Y**, Sakamoto T, et al. Influences of hepatitis B virus genotype and precore mutations on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 31 - November 4, 2008. San Francisco.
- (2) 楠本茂、**田中靖人**、溝上雅史. 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研究. 第13回日本肝臓学会大会. 平成21年10月14-15日. シンポジウム3 (B型肝炎ウイルス再活性化の問題点とその対策)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
今回の研究内容については特になし。

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
○楠本茂、 田中靖人	肝炎ウイルスキャリアへの対策	堀田知光、 飛内賢正、 木下朝博	悪性リンパ腫 治療マニュアル 改訂第3版	南江堂	東京	2009 年12月	92-96
○楠本茂、 田中靖人	HBs抗原陰性、 HBs抗体陽性のB 細胞性リンパ腫患 者の治療で注意す る点は？	金倉 譲、木 崎昌弘、鈴 木律朗、神 田善伸	EBM 血液疾 患の治療 2010-2011	中外医学 社	東京	2009 年10月	365-369
小椋美知 則 他	難治性悪性リンパ 腫の治療戦略	小椋美知則	血液フロンテ ィア	医薬ジャ ーナル社	東京・大 阪	2010	17-84
小椋美知 則	中悪性度リンパ腫 —びまん性大細胞 型B細胞リンパ腫 ：DLBCLを中心に—	吉田彌太郎	血液疾患診療 ハンドブック	医薬ジャ ーナル社	東京。大 阪	2009	387-402
小椋美知 則	リツキシマブ	西條 長宏	がん薬物療法 学—基礎・臨 床研究のア ップデート—	日本臨床 社	東京	2009	246-257
島田 和 之、木下 朝博	リンパ球系血管 内大細胞型B細胞 リンパ腫の治療	高久史麿、 小澤敬也、 坂田洋一、 金倉 譲、 小島勢二	Annual Revi ew血液 2010	中外医学 社	東京	2010	119-123
木下 朝博	低悪性度リンパ腫	吉田彌太郎	血液疾患診療 ハンドブック -診療の手引 きと臨床デー タ集 改訂版	南江堂	東京	2009	363-386
満間 綾 子、 木下 朝博	中悪性度非ホジキ ンリンパ腫	直江知樹	現場で役立つ 血液腫瘍治療 プロトコール 集	医 薬 ジ ャーナル 社	大阪	2009	114-122

木下 朝博	濾胞性リンパ腫の 治療成績はリツキ シマブ時代になっ て向上している か？	金倉 譲、木 崎昌弘、鈴 木律朗、神 田善伸	EBM血液疾 患の治療	中外医学 社	東京	2009	283-288
木下 朝博	非ホジキリンパ腫	山口 徹、 北原 光 夫、福井 次矢	今日の治療方 針 私はこう 治療している	医学書院	東京	2009	555-557
木下 朝博	非ホジキリンパ腫	日本臨床腫 瘍学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2009	719-730
木下 朝博	予後予測因子と予 後予測モデル	木下 朝博、 飛内 賢 正、堀田 知光	悪性リンパ腫 治療マニユ アル	南江堂	東京	2009	69-72
木下 朝博	抗体療法の実際 Rituximab	木下 朝博、 飛内 賢 正、堀田 知光	悪性リンパ腫 治療マニユ アル	南江堂	東京	2009	97-102
木下 朝博	限局期中悪性度リ ンパ腫	木下 朝博、 飛内 賢 正、堀田 知光	悪性リンパ腫 治療マニユ アル	南江堂	東京	2009	157-160
鈴木 孝 世	胃のリンパ腫	飛内賢正、 堀田知光、 木下朝博	悪性リンパ腫 治療マニユ アル	南江堂	東京	2009	208-211

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
○ <u>Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R.</u>	Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma.	Int J Hematol.	90	13-23	2009
○ <u>Kusumoto S, Tanaka Y.</u>	Reply to the letter by Bedognetti et al. "Relevance of HBV/HBcAb screening in lymphoma patients treated in the Rituximab era".	Int J Hematol.		Epub ahead of print	2010
○ <u>楠本茂、上田龍三</u>	リツキシマブ治療におけるB型肝炎ウイルスの再活性化	血液・腫瘍科	60	36-40	2010

Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, <u>Kusumoto S</u> , Komatsu H, Iida S, Inagaki H, <u>Ueda R</u> .	Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2R gamma(null) mice in vivo.	J Immunol.	183	4782-91	2009
Ding J, Komatsu H, Iida S, Yano H, <u>Kusumoto S</u> , Inagaki A, Mori F, Ri M, Ito A, Wakita A, Ishida T, Nitta M, <u>Ueda R</u> .	The Asn505 mutation of the c-MPL gene, which causes familial essential thrombocythemia, induces autonomous homodimerization of the c-Mpl protein due to strong amino acid polarity.	Blood	114	3325-8	2009
Inagaki A, Ishida T, Yano H, Ishii T, <u>Kusumoto S</u> , Ito A, Ri M, Mori F, Ding J, Komatsu H, Iida S, <u>Ueda R</u> .	Expression of the ULBP ligands for NKG2D by B-NHL cells plays an important role in determining their susceptibility to rituximab-induced ADCC.	Int J Cancer.	125	212-21	2009
Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Ohshima K, Kiyoi H, Ishida T, Matsushima K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, <u>Ueda R</u> .	Phase I Study of KW-0761, a Defucosylated Humanized Anti-CCR4 Antibody, in Relapsed Patients With Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma.	J Clin Oncol.		[Epub ahead of print]	2010
Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, Imada K, Uchiyama T, Akinaga S, Shitara K, <u>Ueda R</u> .	Defucosylated Humanized Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 as a Novel Immunotherapeutic Agent for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma.	Clin Cancer Res.		[Epub ahead of print]	2010
Kikuchi M, Matsuura K, Matsumoto Y, Inagaki T, <u>Ueda R</u> .	Bibliographical investigation of complementary alternative medicines for osteoarthritis and rheumatoid arthritis.	Geriatr Gerontol Int.	9	29-40	2009

Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, <u>Ueda R</u> , Takaue Y.	Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study.	Bone Marrow Transplant.	43	611-7	2009
Kurbanov F, <u>Tanaka Y</u> , <u>Mizokami M</u> . Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus.	Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus.	Hepato Res.	40	14-30	2010
Tatematsu K, <u>Tanaka Y</u> , <u>Mizokami M</u> , et al.	A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J.	J Virol.	83	10538-47.	2009
Tobinai K, <u>Ogura M</u> , et al.	Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-h infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab.	Cancer Sci.	100	1344-50	2009
Tobinai K, <u>Ogura M</u> , et al.	Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma.	Cancer Sci.	100	1951-6	2009
Kato H, <u>Ogura M</u> , et al.	Favorable consolidative effect of high-dose melphalan and total-body irradiation followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation after rituximab-containing induction chemotherapy with in vivo purging in relapsed or refractory follicular lymphoma.	Clin Lymphoma Myeloma.	9	443-8	2009

Yamaguchi M, <u>Kinoshita T</u> , et al.,	Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma	J Clin Oncol	27	5594-5600	2009
<u>Suzuki R, Kinoshita T</u> , et al.,	Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type	Ann Oncol		Epub ahead of print	2009
Sugimoto T, <u>Kinoshita T</u> , et al.,	Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells: downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation	Biochem Biophys Res Commun	390	48-53	2009
Shimada K, <u>Kinoshita T</u> , et al.,	Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma	Lancet Oncol	10	895-902	2009
Hiraga J, <u>Kinoshita T</u> , et al.,	Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance	Blood	113	4885-4893	2009
Hagiwara K, <u>Kinoshita T</u> , et al.,	Aberrant DNA methylation of the p57KIP2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma	Leuk Res	34	50-54	2010
Asano N, <u>Kinoshita T</u> , et al.,	Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients	Blood	113	2629-2636	2009

Inamoto Y, <u>Kinoshita T</u> , et al.,	Combinations of cytogenetics and international scoring system can predict poor prognosis in multiple myeloma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation.	Am J Hematol	84	283-286	2009
富田 和之、木下 朝博 他	【造血器腫瘍における薬剤耐性の機序とその対策】 悪性リンパ腫における抗CD20抗体の薬剤耐性機序	血液フロンティア	20巻1号	61-69	2009
安藤 雄一、木下 朝博 他	「がんプロフェッショナル養成プラン」の実態調査と満足度の解析	腫瘍内科	4巻2号	175-182	2009
堀田 知光、木下 朝博 他	限局期症例にどう対処するのか 限局期の定義、リスク因子、放射線治療の意義、再発例への対処	カレントセラピー	27巻8号	728-737	2009
木下 朝博、直江 知樹	【知っておきたい分子標的治療】 悪性リンパ腫、コンセンサス癌治療	コンセンサス癌治療	8巻2号	102-105	2009
木下 朝博	【がんの分子標的治療の現状】 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)	MEDICO	40巻6号	224-227	2009
片山 良仁、木下 朝博 他	悪性リンパ腫における脊椎病変の発生頻度と治療	整形外科	60巻5号	401-405	2009
Atsuta Y., <u>Suzuki R.</u> , Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Kodera Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network.	Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia.	Blood	113	2096-2103	2009

Kuwatsuka Y., Miyamura K., <u>Suzuki R.</u> , Kasai M., Maruta A., Ogawa H., Tanosaki R., Takahashi S., Koda K., Yago K., Atsuta Y., Yoshida T., Sakamaki H.	Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes.	Blood	113	6260-6261	2009
<u>Suzuki R.</u> , Suzumiya J. and Oshimi K.	Differences between nasal and extra-nasal NK/T-cell lymphoma.	Blood	113	6260-6261	2009
Inamoto Y., Ito M., <u>Suzuki R.</u> , Nishida T., Nishiwaki S., Iida H., Kohno A., Murata M., Sawamoto M., Oba T., Yanada M., Naoe T., Ichihashi R., Fujino M., Yamaguchi T., Morishita Y., Hirabayashi N., Kodera Y. and Miyamura K.	Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy (i-TAM).	Bone Marrow Transplant	44	43-49	2009
Lee S.Y., Kumano K., Nakazaki K., Sanada M., Matsumoto A., Yamamoto G., Nannya Y., <u>Suzuki R.</u> , Ota S., Ota Y., Izutsu K., Sakata-Yanagimoto M., Hangaishi A., Yagita H., Fukayama M., Seto M., Kurokawa M., Ogawa S. and Chiba S.	Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma.	Cancer Sci	100	920-926	2009
Shimada K., and <u>Suzuki R.</u>	Concurrent chemoradiotherapy for limited-stage extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.	J Clin Oncol			In press
Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H., Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., <u>Suzuki R.</u> and Ishigatsubo Y.	The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma.	Hematol Oncol			In press

Inamoto Y., Murata M., Katsumi A., Kuwatsuka Y., Tsujimura A., Ishikawa Y., Sugimoto K., Onizuka M., Terakura S., Nishida T., Kanie T., Taji H., Iida H., Suzuki R. , Abe A., Kiyoi H., Matsushita T., Miyamura K., Kodera Y., Naoe T.	Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVHD.	Bone Marrow Transplant			In press
Suzuki R. , Suzumiya J., Yamaguchi M., Nakamura S., Kameoka J., Kojima H., Abe M., Kinoshita T., Yoshino T., Iwatsuki K., Kagami Y., Tsuzuki T., Kurokawa M., Ito K., Kawa K., and Oshimi K. for The NK-cell Tumor Study Group	Prognostic factors for mature natural killer (NK)-cell neoplasms: aggressive NK-cell leukemia and extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type.	Ann Oncol			In press
Suzuki R. , Ohtake S., Takeuchi J., Nagai M., Kodera Y., Hamaguchi M., Miyawaki S., Karasuno T., Shimodaira S., Ohno R., Nakamura S. and Naoe T.	The clinical characteristics of CD7+ CD56+ acute myeloid leukemias other than M0.	Int J Hematol			In press
Yoshimi A., Suzuki R. , Atsuta Y., Iida M., Lu D.-P., Tong W., Ghavamzadeh A., Alimoghaddam K., Lie A.K.W., Liang R., Chan L.L., Haipeng L., Tan P.-L., Hwang W.Y.K., Chiou T.-J., Chen P.-M., Binh T.V., Minh N.N., Min C.-K., Hwang T.-J., and Kodera Y. on behalf of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT)	Hematopoietic stem cell transplantation activity in Asia: A report from the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group.	Bone Marrow Transplant			In press

Asano N., <u>Suzuki R.</u> , Os hima K., Kagami Y., Is hida F., Yoshino T., Mo rishima Y. and Nakamu ra S.	Linkage of expression of c hemokine receptors (CXCR 3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T -cell lymphoma, unspecifie d and ALK-negative anapl astic large cell lymphoma.	Int J Hem atol			In press
Sakai T, <u>Suzuki T.</u> , et al.	B cells carrying the <i>BCL2</i> translocation compose a c ell population that serves as a reservoir for lympho ma of germinal center typ e.	Cancer Sci ence	100	2361-7	2009
Mukaide M, <u>Tanaka Y.</u> , Shin-I T, et al.	Mechanism of entecavir re sistance of hepatitis B vir us with viral breakthrough as determined by long-ter m clinical assessment and molecular docking simulati on.	Antimicrob Agents Ch emother.	54	882-9	2010
Kusakabe A, <u>Tanaka Y.</u> , Mochida S, et al.	Case-control study for the identification of virological factors associated with ful minant hepatitis B.	Hepatol Re s.	39	648-56	2009
Fung J, Lai CL, <u>Tanaka Y.</u> , et al.	The duration of lamivudin e therapy for chronic hepa titis B: cessation vs. contin uation of treatment after HBeAg seroconversion.	Am J Gast roenterol.	104	1940-6	2009

IV. 研究成果の刊行物・別冊

Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma

Shigeru Kusumoto · Yasuhito Tanaka ·
Masashi Mizokami · Ryuzo Ueda

Received: 23 February 2009 / Revised: 14 May 2009 / Accepted: 24 May 2009 / Published online: 23 June 2009
© The Japanese Society of Hematology 2009

Abstract Reactivation of hepatitis B virus (HBV) has been reported not only in HBsAg-positive patients undergoing systemic chemotherapy, but also in a proportion of HBsAg-negative patients with HBe antibody and/or HBs antibody. Recently, rituximab-plus-steroid combination chemotherapy (R-CHOP, etc.) has been identified as a risk factor for HBV reactivation in HBsAg-negative patients with malignant lymphoma. Prophylaxis with antiviral drugs is essential for preventing HBV reactivation in HBsAg-positive patients, but there is little evidence on which to base the choice of drug or appropriate duration of prophylaxis. There are also few clinical data on HBsAg-negative patients and no established standard of care for such patients with HBV reactivation. Based on the limited number of previous reports, preemptive therapy, guided by serial HBV-DNA monitoring, is a reasonable strategy to prevent HBV reactivation in HBsAg-negative patients. However, clinical evidence alone is insufficient for determining optimal frequency of HBV-DNA monitoring during and after chemotherapy, or

for determining when to stop preemptive therapy for HBV reactivation. Thus, well-designed clinical trials should be carried out to investigate the efficacy and safety of such preemptive therapy. Additionally, assessment of viral factors such as HBV genotypes and gene mutations may assist in the development of strategies to prevent the occurrence of severe hepatitis. In this review, we summarize the characteristics of HBV reactivation after systemic chemotherapy including rituximab, and propose a management strategy for malignant lymphoma patients suffering from HBV reactivation.

Keywords Reactivation · HBV · Rituximab · Malignant lymphoma · Chemotherapy

Abbreviations

HBV	Hepatitis B virus
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
Anti-HBc	hepatitis B core antibody
Anti-HBs	Hepatitis B surface antibody
HBeAg	Hepatitis B e antigen
Anti-HBe	Hepatitis B e antibody
ALT	Aminotransferase
RTD-PCR	Real-time detection polymerase chain reaction
NAT	Nucleic acid amplification test
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone
R-CHOP	Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone

1 Introduction

Reactivation of hepatitis B virus (HBV) has been previously reported in hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive

S. Kusumoto (✉) · R. Ueda
Department of Medical Oncology and Immunology,
Nagoya City University Graduate School
of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho,
Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan
e-mail: skusumot@med.nagoya-cu.ac.jp

Y. Tanaka · M. Mizokami
Department of Clinical Molecular Informative Medicine,
Nagoya City University Graduate
School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

Present Address:
M. Mizokami
Research Center for Hepatitis and Immunology,
International Medical Center of Japan Konodai Hospital,
Ichikawa, Chiba, Japan

cancer patients receiving systemic chemotherapy. Anticancer therapy has progressed remarkably in the past decade. Especially for CD20-positive lymphoma patients, the introduction of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) has improved treatment outcome dramatically. However, some HBsAg-negative lymphoma patients receiving chemotherapy incorporating rituximab have recently been reported to develop fatal hepatitis caused by HBV reactivation. Because it was thought that HBsAg-negative patients are at low risk for HBV reactivation following rituximab-containing chemotherapy, strategies to prevent this have not been developed. HBV reactivation in such patients may thus represent an important future clinical problem in lymphoma treatment.

In this review, we summarize the characteristics of HBV reactivation after systemic chemotherapy including rituximab, and propose a management strategy for malignant lymphoma patients with HBV reactivation.

2 Natural course of HBV infection and definition of HBV carriers

The natural course of acute HBV infection is shown in Fig. 1. First, the level of HBV-DNA is elevated after infection, and HBsAg becomes positive approximately five weeks later, as shown by experiments on chimpanzees. HBsAg levels then decrease to below the level of detection in most immunocompetent hosts over the next few weeks as anti-HBs antibody titers increase, reflecting seroconversion as in humans. Most acute hepatitis B completely resolves in adult patients. However, HBsAg positivity sometimes persists from several years to several decades when the virus is transmitted from mother to infant, or in immunocompromised hosts such as cancer patients. Under these conditions, HBV-infected individuals are likely to suffer from chronic hepatitis without eliminating the virus.

An individual is defined as an HBV carrier when HBsAg is detectable, or the serum contains HBV-DNA [>100 copies/mL by real-time detection polymerase chain reaction (RTD-PCR)]. In immunocompetent hosts, it is generally immunopathology that causes liver damage during acute hepatitis B. After a period of time, HBsAg becomes negative and serum HBV-DNA levels decrease to below the limit of detection (100 copies/mL by RTD-PCR). This is defined as “HBV carrier late phase”, which has often been regarded as “resolved infection” or “past infection”, because HBV replication no longer occurs.

However, re-initiated HBV replication and increasing levels of serum HBV-DNA have been reported following anticancer or immunosuppressive drug therapy, including the use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in HBV carrier late phase patients. When a small amount of

serum HBV-DNA is detected in HBsAg-negative patients, it is defined as “occult hepatitis B”, and taken to indicate an increased risk of HBV reactivation, as is the case for HBsAg-positive patients.

3 Reactivation of hepatitis B following systemic chemotherapy

The natural course of chronic HBV infection is determined by the interplay between virus replication and the host's immune response [1]. HBV replication takes place in the liver and peripheral blood mononuclear cells over several weeks to several years from the onset of acute hepatitis B. This is the case even in patients with seroconversion of HBsAg, who are HBs antibody-positive and HBsAg-negative. Therefore, when patients with a history of HBV exposure receive therapy with immunological inhibitory activity, such as systemic chemotherapy, they are all at risk for HBV reactivation. Due to the immunosuppressive effect of chemotherapy, HBV is likely to rapidly increase and to infect many hepatocytes. Consequently, hepatitis B disease recurs because immunocompetent cells attack HBV-infected hepatocytes following immune recovery after chemotherapy.

Based on several previous reports [2–12] describing the characteristics of the clinical course of HBV reactivation after systemic chemotherapy, three main points can be made: (1) Most hepatitis B disease occurs after the patient has finished chemotherapy. However, in HBsAg-positive patients with high viral loads, hepatitis may even occur during chemotherapy. (2) Increased serum HBV-DNA prior to the onset of hepatitis is usually observed. (3) In addition to HBsAg-positive patients, HBV reactivation may occur in HBsAg-negative immunosuppressed patients as well.

4 Risk of HBV reactivation following anti-cancer therapy

In cancer patients receiving systemic chemotherapy, the risk of HBV reactivation varies according to the degree of immunosuppression due to the treatment, but also with the HBV infection status before treatment. In other words, HBV reactivation is influenced by the strength of immunosuppression (intensity of chemotherapy; treatment with drug combinations or not; type of disease) and by HBV status (viral load; genotype; HBV gene mutations). Important factors associated with immunosuppression were reported to be steroid combination chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation (allogeneic $>$ autologous), organ transplantation and malignant lymphoma

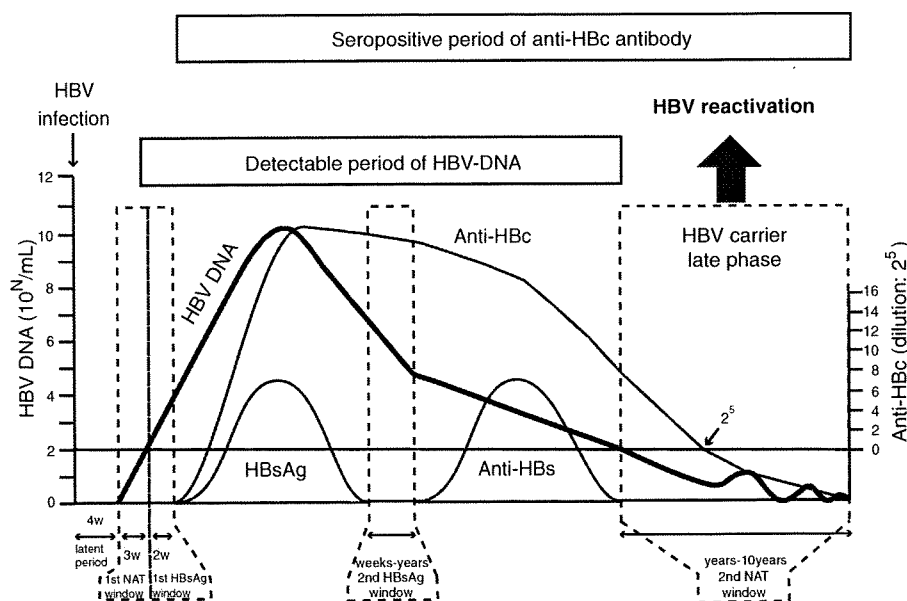


Fig. 1 Acute hepatitis B virus infection in the experimental chimpanzee model. When infected with HBV, HBV-DNA is elevated first, and HBsAg becomes positive approximately 5 weeks later, shown by experiments in the chimpanzee. Thereafter, HBsAg becomes undetectable in most immunocompetent hosts within several weeks and anti-HBs antibody emerges, completing seroconversion as in humans.

Most acute hepatitis B resolves in adult patients, who are then referred to as being in the “HBV carrier late phase”. Reactivation of hepatitis B virus has been reported when anticancer or immunosuppressive drugs are given to patients in the HBV carrier late phase. This figure is modified from Katatsumuri 2007 Jan No117 from the Miyakawa Memorial Research Foundation

[3, 5, 8, 13–16]. It was recently reported that a rituximab-plus-steroid combination regimen was another important risk factor for HBV reactivation [4, 11]. Conversely, levels of viral factors such as HBV-DNA viral load before treatment and HBV-related serum markers (presence or absence of HBsAg, HBe antigen, hepatitis B core (HBc) antibody, HBs antibody) have also been reported to be associated with HBV reactivation following anticancer therapy [11, 12, 15]. Based on these reports, the risk of HBV reactivation according to HBV markers and the strength of host immunosuppression can be classified as shown in Fig. 2.

5 HBV reactivation in HBsAg-positive patients with malignant lymphoma

Most cases of HBV reactivation in patients with malignant lymphoma were reported in HBsAg-positive patients before the rituximab era. Because this group was well recognized as representing patients at high risk for HBV reactivation, when they received chemotherapy, the standard of care in clinical practice was to give prophylactic antiviral drugs or to avoid steroid combination regimens during lymphoma treatment.

When an HBsAg-positive patient is given chemotherapy, the risk of HBV reactivation is reported to be 24–

53%. Yeo et al. [10] reported HBV reactivation in 47 of 193 patients receiving lymphoma treatment (24%). Lok et al. [7] gave systemic chemotherapy to 27 malignant lymphoma patients, of which 13 (48%) developed hepatitis. Lau et al. [6] conducted a randomized study of HBV reactivation after chemotherapy in 30 HBsAg-positive malignant lymphoma patients assigned either to receive or not to receive prophylactic antiviral drug treatment. HBV reactivation occurred in 8 (53%) of the untreated groups, but in none of the prophylactically treated group.

6 HBV reactivation in HBsAg-negative patients with malignant lymphoma

Until recently, the HBsAg-negative group (including occult hepatitis B and resolved or past hepatitis B) was not recognized to be at risk of HBV reactivation when receiving conventional systemic chemotherapy. Lok et al. [7] also reported that the risk of HBV reactivation in the HBsAg-negative patient was only 2.7% (2 of 72), far lower than the 48% of HBsAg-positive patients. However, HBV reactivation has been sporadically reported to occur in HBsAg-negative patients receiving rituximab-containing chemotherapy, in the form of case reports or