

**Fig. 2** Risk classification for HBV reactivation. The vertical axis shows the HBV infection status according to serum markers before systemic chemotherapy, and the horizontal axis shows the strength of immunosuppression caused by treatment. The risk of HBV reactivation in HBsAg-positive patients receiving systemic chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation is 24–53%, and >50%,

respectively. In HBsAg-negative patients, the risk of HBV reactivation is higher in the group receiving rituximab-plus-steroid-containing chemotherapy (12.2–23.8%) and hematopoietic stem cell transplantation (14–20%), compared to those on conventional chemotherapy (1.0–2.7%)

small case series, the first of which was by Dervite et al. in 2001 [2]. In 2006, Hui et al. [4] reported that 8 of 244 HBsAg-negative lymphoma patients receiving systemic chemotherapy developed new-onset hepatitis B (3.3%). These 8 patients were seropositive for either HBc or HBs antibody. However, the incidence of HBV reactivation in this cohort in the rituximab-plus-steroid combination group was higher at 12.2% (6 of 49) compared to other combination therapy groups in which it was only 1.0% (2 of 195). Multivariable analysis demonstrated for the first time that rituximab-plus-steroid combination chemotherapy is a risk factor for HBV reactivation.

Most recently, Yeo et al. [11] reported that 5 of 80 HBsAg-negative patients diagnosed as suffering from diffuse large B-cell lymphoma and receiving uniform systemic chemotherapy (R-CHOP or CHOP-like regimens) had reactivated HBV (6.25%). All 5 had received R-CHOP and all were HBc antibody-positive and HBs antibody-negative. Thus, of 21 anti-HBc-positive lymphoma patients receiving R-CHOP, 5 (23.8%) developed HBV reactivation. Therefore, not only HBsAg-positive patients, but also certain HBsAg-negative patients (HBc antibody-positive and/or HBs antibody-positive and/or serum HBV-DNA-positive) must be recognized as belonging to a group at high risk for HBV reactivation following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy.

## 7 Summary of the characteristics of 111 patients developing hepatitis B after systemic chemotherapy containing rituximab in Japan (ZENYAKU Company data)

From September 2001 to May 2008, 111 patients developed serious hepatitis B after systemic chemotherapy containing rituximab, according to data from the ZENYAKU Company (including information gleaned retrospectively from medical practices, spontaneous reports to the company, reports at academic meetings and results of several investigational studies and clinical trials in Japan). Of these 111 hepatitis B patients, 47 (42%) were HBsAg-positive, and 50 (45%) were HBsAg-negative. The remainder were not available for assessing the seroprevalence of HBsAg before administration of rituximab. In the group of 50 HBsAg-negative patients who developed serious hepatitis B, 11 were available for assessing the seroprevalence of HBc antibody. All 11 were found to be HBc antibody-positive, of which 1 and 6 patients were HBs antibody-positive and -negative, respectively. The remaining 4 patients were not informative for HBs antibody. 11 patients were also available for assessing the seroprevalence of HBs antibody, of which 4 and 7 were positive and negative, respectively.

As shown in Table 1, from the viewpoint of the association between HBsAg status and systemic chemotherapy,

**Table 1** Association between HBsAg status and systemic chemotherapy in 111 patients who developed serious hepatitis B after systemic chemotherapy containing rituximab (ZENYAKU Company data)

Systemic chemotherapy	HBsAg-positive <sup>a</sup> (n = 47)	HBsAg-negative <sup>a</sup> (n = 50)
Rituximab monotherapy	7	2
Containing steroids (R-CHOP etc.)	24	40
Not containing steroids (R-CHO, R-cladribine, etc.)	15	4
PBSCT	0	3

R-CHOP indicates rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone combination chemotherapy

R-CHO indicates rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine combination chemotherapy without prednisolone

PBSCT peripheral blood stem cell transplantation

<sup>a</sup> One patient each without information on chemotherapy was excluded

**Table 2** HBsAg status and clinical outcomes in 111 patients who developed serious hepatitis B after systemic chemotherapy containing rituximab (ZENYAKU Company data)

HBsAg	Hepatitis B (n = 111)	Recovery/relief	Non-recovery	Death	Sequelae	Unconfirmed
Positive	47 (10)	27 (1)	6	13 (9)	0	1
Negative	50 (20)	22 (1)	1	25 (19)	1	1
Not examined	1	1	0	0	0	0
No information	13 (4)	7	1 (1)	4 (2)	0	1 (1)

The number of patients suffering from fulminant hepatitis is given in parentheses

seven of the 47 HBsAg-positive patients, but only two of the 50 HBsAg-negative patients, respectively, had been treated with rituximab monotherapy. Similarly, 24 versus 40 patients in these two groups had been treated with a steroid-containing regimen (R-CHOP, etc.), 15 versus 4 with a regimen not including steroids (R-CHO, R-cladribine, etc.), and zero versus 3 with autologous peripheral blood stem cell transplantation. One patient in each group was excluded because there was no information on chemotherapy. It is notable that HBV reactivation was observed even in the setting of rituximab monotherapy or steroid-free regimens within the HBsAg-negative group. Of these 111 patients, 8 of 47 HBsAg-positive patients, but only one of 50 HBsAg-negative patients, had been given the antiviral drug lamivudine prophylactically.

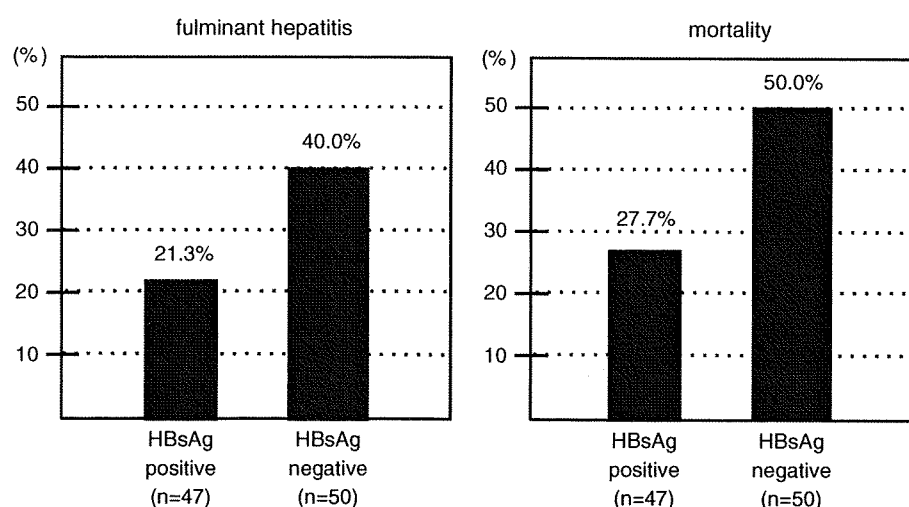
The clinical outcomes of these 111 patients with hepatitis caused by HBV reactivation were: recovery in 33 cases, relief in 24, one liver cirrhosis, 8 did not recover, 3 unconfirmed and 42 deaths. Thus, mortality was high at 37.8% in this cohort. Furthermore, as shown in Table 2, the incidence of fulminant hepatitis (20 of 50, 40.0%) and the mortality (25 of 50, 50.0%) among HBsAg-negative patients was higher than in the HBsAg-positive patients (10 of 47, 21.3% and 13 of 47, 27.7%, respectively) (Fig. 3). The question why the outcome of hepatitis in HBsAg-negative patients is worse cannot be answered presently. Possibly, these patients were not recognized as a reactivation high-risk group, because their physicians considered lymphoma involvement in the liver or drug-induced

hepatitis a more likely cause, leading to an underestimation of hepatitis due to HBV reactivation. Therefore, antiviral treatment may have begun too late, rather than immediately as hepatitis developed.

To analyze the time of onset of hepatitis, we compared 44 HBsAg-negative patients with the same number of HBsAg-positive patients (23 patients were excluded due to lack of information). The onset time is defined as the period between the last treatment and development of hepatitis; the last treatment day is defined as the date closest to hepatitis onset after the last administration either of rituximab or chemotherapy. It was found that median time to onset of hepatitis in HBsAg-positive and HBsAg-negative patients was 4.2 and 9.6 weeks, respectively. Most of the HBsAg-negative patients developed hepatitis after completion of systemic chemotherapy, as anticipated.

The characteristics of HBV reactivation in HBsAg-negative patients are summarized in Table 3. All patients were positive for anti-HBc and/or anti-HBs, although one patient did have less than the cutoff value of HBc antibody (in whom the titer may have been reduced by immunosuppression). Interestingly, mortality following HBV reactivation ranged from 12.5 to 50%. However, there may be differences in the clinical course of HBV reactivation between Asian and Western countries, which may be associated with age, immune response, environmental factors and HBV genotypes as well as gene mutations. Eight genotypes have been detected by sequence divergence of >8% in the entire HBV genome of about 3,200

**Fig. 3** Incidence of fulminant hepatitis and mortality among 111 patients who developed hepatitis B (according to ZENYAKU Company data). Dividing patients into HBsAg-positive and HBsAg-negative groups reveals that the incidence of fulminant hepatitis (20 of 50, 40%) and of mortality (25 of 50, 50%) among the latter is higher than in the former (10 of 47, 21.3% and 13 of 47, 27.7%, respectively)



**Table 3** Characteristics of HBV reactivation causing hepatitis in HBsAg-negative patients

	<i>n</i>	Incidence	Modified incidence <sup>a</sup>	Data collection period	Anti-HBc	Anti-HBs	Predisposing factor	Mortality
Hui et al. [4] (Hong Kong)	8	3.3% (8 of 244)	12.2% (8 of 49)	Single institution, January 2001 to May 2005	7 of 8	4 of 8	Rituximab plus steroids	12.5% (1 of 8)
Yeo et al. [11] (Hong Kong)	5	6.25% (5 of 80)	23.8% (5 of 21)	Single institution, January 2003 to December 2006	5 of 5	0 of 5	R-CHOP	20.0% (1 of 5)
ZENYAKU Company data (Japan)	50	NA	NA	Multicenter, September 2001 to May 2008	11 of 11 <sup>b</sup>	4 of 11 <sup>b</sup>	Rituximab plus steroids <sup>c</sup> (80%, 40 of 50)	50.0% (25 of 50)

NA not available

*R-CHOP* rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone combination chemotherapy

*Anti-HBc* seropositivity for hepatitis B core antibody

*Anti-HBs* seropositivity for hepatitis B surface antibody

<sup>a</sup> The modified incidence is calculated from the number of patients with seropositivity for either HBc or HBs antibody regarded as one population in each cohort

<sup>b</sup> Of 50 HBsAg-negative patients, only 11 were available for assessing the seroprevalence of HBc antibody. All 11 were found to be HBc antibody-positive, of which 1 and 6 patients were HBs antibody-positive and -negative, respectively. The remaining 4 patients were not informative for HBs antibody. 11 patients were also available for assessing the seroprevalence of HBs antibody, of which 4 and 7 were positive and negative, respectively

<sup>c</sup> Among 50 HBsAg-negative patients with HBV reactivation, 40 (80%) received rituximab-plus-steroid-containing chemotherapy

nucleotides (nt). These are designated by capital letters from A to H in the order of their documentation [17]. They have distinct geographical distributions, i.e., genotype A is found mainly in Western countries, while genotypes B and C are prevalent in Asia and are associated with severity of liver disease as well as response to antiviral therapies [18].

According to a cross-sectional study which compared 23 patients with reactivation and 529 acute hepatitis B patients in Japan, marked differences in the distribution of HBV genotypes were seen; genotype A occurred less frequently, and genotype B more frequently among patients with HBV reactivation [19].

Another cross-sectional study from Japan found that an influence of HBV genotypes/subgenotypes was evident in a comparison of 40 patients with fulminant and 261 with acute self-limited hepatitis [20]. Remarkably, none of the 33 patients infected with subgenotype Ae developed fulminant hepatitis, whereas, in sharp contrast, 12 of the 22 (55%) patients infected with subgenotype Bj did so. Furthermore, both precore (G1896A) and core-promoter (A1762T/G1764A) mutations were detected significantly more frequently in patients with fulminant than acute self-limited hepatitis. These mutations are very frequent in patients with fulminant hepatitis in Asia [21] and the

Middle East [22]. It is very likely that the failure to detect these mutations in Western countries [23] would have been due to subgenotype Ae being frequent, but Bj is rare in the West because the precore stop-codon mutation (G1896A), accompanied by a C-to-T substitution at nt 1858 forming a base pair with it, was found mainly in HBV/Bj/B1 and not in HBV/Ae/A2. It is suggested that HBV genotypes as well as gene mutations could be associated with the onset of fulminant hepatitis caused by HBV reactivation.

## 8 Prevalence of HBV infection and definition of a high-risk group for HBV reactivation

Most clinical trials and case reports on HBV reactivation following systemic chemotherapy are from Asian countries such as Hong Kong, Taiwan and Japan. For accurate and extensive information on this topic, the reader is referred to the research papers of Hui et al. and Yeo et al. mentioned above. When interpreting data from other countries, it must be borne in mind that the prevalence of HBV infection varies greatly from country to country and in different areas. The frequency of HBsAg, HBc and HBs seropositivity in Hong Kong was reported to be 12, 62–76 and 58–65%, respectively (Table 4) in the literature [4, 15, 24]. According to a study of 3,874 specimens collected consecutively for screening of viral infections before blood transfusion for patients at Nagoya City University Hospital, Japan, over the two years 2005 and 2006, these values were 1.5, 20 and 22%, respectively.

For lymphoma treatment in the rituximab era, we should reconsider the level of risk for therapy-related viral reactivation in anti-HBc or anti-HBs-positive patients who are HBsAg-negative, and who were previously thought to be at low risk for HBV reactivation before the introduction of rituximab (Fig. 2). If these anti-HBc or anti-HBs-positive patients (i.e., the so-called resolved hepatitis B or past hepatitis B) are actually at high risk for HBV reactivation following systemic chemotherapy containing rituximab-plus-steroids combination for malignant lymphoma, it is mandatory to follow up this group of patients (20–23.2%) as a high-risk population. This implies that the number of

patients at risk is >10-fold that of HBsAg-positive patients (1.5%), which represent the conventional high-risk group in Japan.

Next, we summarized the current evidence from clinical trials for the management of HBV reactivation after systemic chemotherapy and raised questions that should be the focus of future clinical studies.

## 9 Management of HBV reactivation after systemic chemotherapy

The timing of initiating antiviral treatment for hepatitis caused by HBV reactivation may be too late to result in the eradication of the virus. Yeo et al. [10] reported that of the 32 patients who received lamivudine as a therapeutic measure at the time of HBV reactivation, 5 (16%) died and 22 (69%) needed their chemotherapy modified, whereas only 5 managed to complete chemotherapy as planned. Umemura et al. reported that the rate of fulminant hepatitis and mortality following HBV reactivation is high compared to acute hepatitis B in Japan [19, 25]. Therefore, it is necessary to identify a high-risk group in advance before chemotherapy, and it is crucial to start antiviral drug treatment immediately on HBV reactivation, before hepatitis develops. Measures to prevent the onset of HBV reactivation, based on current evidence, include (1) prophylaxis with antiviral drugs, and (2) preemptive therapy starting with the detection of serum HBV-DNA.

In the following sections, we will describe the feasible strategies to prevent the onset of HBV reactivation in both HBsAg-positive and -negative patients after systemic chemotherapy.

## 10 Strategy to prevent HBV reactivation in HBsAg-positive patients: prophylaxis with antiviral drugs is essential

HBV reactivation after systemic chemotherapy is an “old and new” problem in clinical practice. HBsAg-positive patients have been recognized as a high-risk group for

**Table 4** Prevalence of HBV infection in Hong Kong and Japan

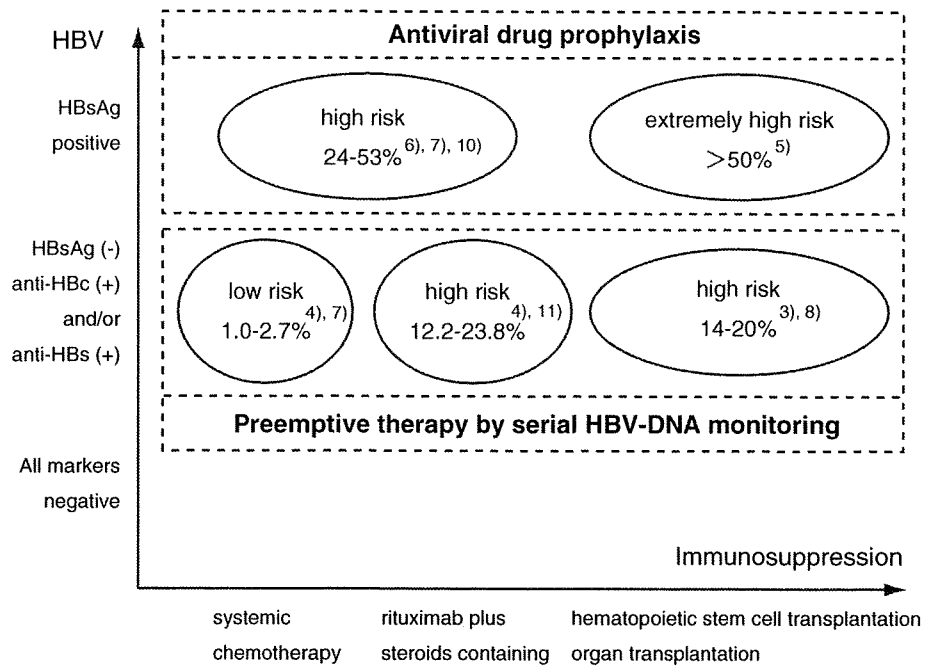
	Hong Kong	Hong Kong	Japan (Nagoya)
HBsAg-positive	12% (78 of 626) [15]		1.5% (56 of 3,874)
Anti-HBc-positive	76% (94 of 124) [24]	62% (152 of 244) [4]	20% (764 of 3,874)
Anti-HBs-positive	65% (81 of 124) [24]	58% (142 of 244) [4]	22% (822 of 3,874)
Anti-HBc-positive and/or Anti-HBs-positive	79% (98 of 124) [24]	71% (173 of 244) [4]	23.2% (899 of 3,874)

*HBsAg-positive* seropositivity for hepatitis B surface antigen

*Anti-HBc positive* seropositivity for hepatitis B core antibody

*Anti-HBs positive* seropositivity for hepatitis B surface antibody

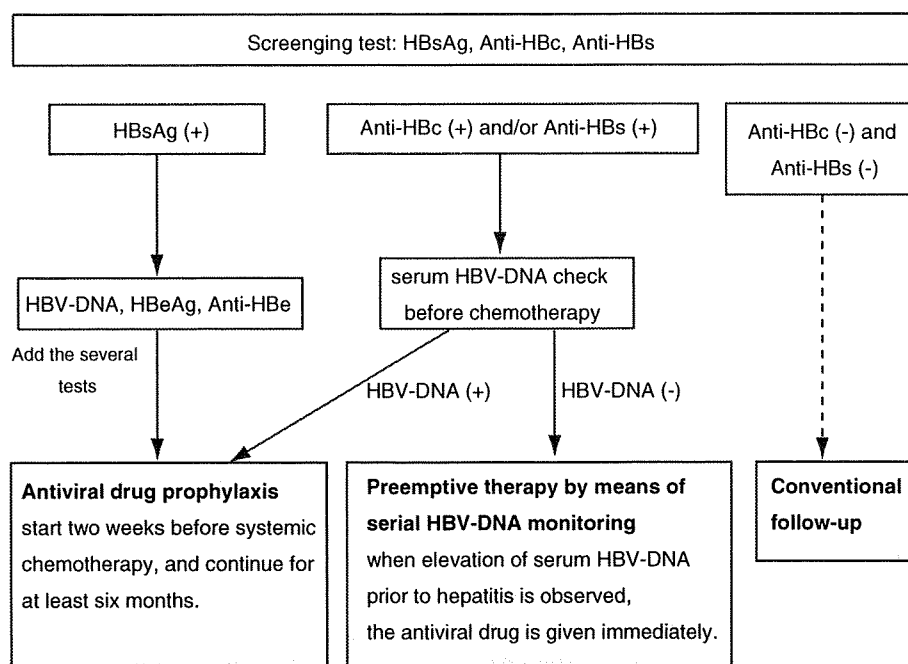
**Fig. 4** Strategy based on risk classification proposed for preventing hepatitis due to HBV reactivation. Antiviral drug prophylaxis is essential for HBsAg-positive patients receiving systemic chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. On the other hand, for HBsAg-negative patients seropositive for anti-HBc and/or anti-HBs on systemic chemotherapy including rituximab-plus-steroid combinations, or for patients immunosuppressed for organ transplantation, preemptive antiviral therapy starting as soon as serum HBV-DNA becomes detectable by monthly monitoring is recommended



many years. In the absence of antiviral drug prophylaxis, HBV reactivation was reported to occur in 24–53% of these patients. Some clinical trials of antiviral prophylaxis have been conducted by investigators in Hong Kong and Taiwan, which provide data on the efficacy of antiviral drug prevention of HBV reactivation in HBsAg-positive patients receiving systemic chemotherapy. Lau et al. [6] reported the results of a randomized controlled trial assigning 30 HBsAg-positive patients on systemic chemotherapy to two groups with and without lamivudine as antiviral drug prophylaxis. Treatment was from before, until 6 weeks after finishing chemotherapy. There was no case of HBV reactivation in the prophylactic group, but 53% in the other group. Yeo et al. [10] reported the results of a phase II study of 65 HBsAg-positive cancer patients on systemic chemotherapy receiving lamivudine prophylaxis (from one week before chemotherapy until 8 weeks after finishing) compared with historical controls ( $n = 193$ ). HBV reactivation developed in 4.6% of this group compared with 24.4% of historical controls, demonstrating the efficacy of the antiviral drug as prophylaxis. In that study, despite lamivudine administration, it is notable that breakthrough hepatitis still occurred in three patients (4.6%). Recently, Loomba et al. [26] reported the results of a meta-analysis, concluding that preventive therapy with lamivudine for patients who test positive for HBsAg and are undergoing chemotherapy may reduce the risk of HBV reactivation and HBV-associated morbidity and mortality. Therefore, a consensus is emerging that prophylaxis with antiviral drugs is essential for HBsAg-positive patients undergoing systemic chemotherapy (Figs. 4, 5).

There is still insufficient data available on the optimal period for antiviral drug prophylaxis [27]. In our clinical practice, we start prophylaxis 1–2 weeks before systemic chemotherapy and aim to continue for at least 6 months after chemotherapy is finished. If we can postpone the start of lymphoma therapy, our strategy is to wait until the antiviral drug shows an effect before starting chemotherapy. Additionally, we avoid combining steroids with chemotherapy until the serum HBV-DNA becomes undetectable by RTD-PCR, because the risk of HBV replication would be high in patients positive for HBV-DNA. We might consider stopping antiviral treatment when serum HBV-DNA by RTD-PCR remains undetectable for 6 months, and serum HB core-related antigen [28], which correlates with the covalently closed circular DNA level [29], becomes undetectable or is considerably reduced. However, close monitoring of HBV-DNA and aminotransferase (ALT) is necessary after stopping prophylaxis to prevent severe ALT flare [27].

There is also little evidence on which to base a choice of which antiviral drug to use as prophylaxis against HBV reactivation, because mainly the drug lamivudine has been used in previous clinical studies. According to the 2007 guidelines for chronic hepatitis B, endorsed by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, if the patient is 35 years or older, entecavir is recommended as the first-line antiviral drug in view of its favorable efficacy and drug resistance qualities. Lamivudine resistance was reported to be 24% at 1 year for patients with chronic hepatitis B [30, 31]. Therefore, it is necessary to be aware of a high probability of acquired resistance causing flareups during



**Fig. 5** Flowchart illustrating the proposed strategy based on risk classification for preventing hepatitis due to HBV reactivation. Before starting systemic chemotherapy, HBV-related markers (HBsAg, HBeAg, anti-HBc, anti-HBs) are screened by all available techniques. When the patient is found to be HBsAg-positive, to prevent HBV reactivation, we recommend prophylaxis with antiviral drugs starting 2 weeks before chemotherapy, and continuing for at least 6 months. If

the patient is HBsAg-negative, but anti-HBc or anti-HBs-positive, we screen for serum HBV-DNA. If the patient is positive for serum HBV-DNA before systemic chemotherapy, we recommend prophylaxis with antiviral drugs as in the HBsAg-positive patients. If the patient is negative for serum HBV-DNA, but anti-HBc and/or anti-HBs seropositive, we recommend preemptive therapy, based on the results of serial HBV-DNA monitoring

prophylaxis with lamivudine. Entecavir will be used in future clinical trials for prophylaxis against HBV reactivation. However, entecavir drug resistance may also be induced by long-term treatment, and well-designed clinical trials are needed to evaluate the efficacy of the prophylaxis and the appropriate period of administration for prevention of HBV reactivation.

### 11 Strategy to prevent HBV reactivation in HBsAg-negative patients: well-designed clinical trials are needed to investigate the efficacy and safety of preemptive therapy by serum HBV-DNA monitoring

Clinical data for HBsAg-negative patients are extremely limited and standard management is not established to prevent HBV reactivation. Based on the previous reports reviewed above, rituximab-plus-steroid combination chemotherapy was found to be a new and important risk factor for HBV reactivation. HBsAg-negative, anti-HBc- and/or anti-HBs-positive patients, totaling 20–25% of hospitalized patients in Japan, represent a high-risk group (Table 4).

To establish an optimal strategy for hepatitis prevention and treatment in this setting, we can refer back to clinical

data on the kinetics of HBV reactivation-related events in HBsAg-negative patients. Hui et al. [4] reported that the median time from the elevation of serum HBV-DNA to hepatitis onset was 18.5 weeks (range 12–28 weeks). Antiviral preemptive therapy is therefore recommended for the HBsAg-negative high-risk group starting when serum HBV-DNA becomes detectable by monthly monitoring (Figs. 4, 5). Based on the ZENYAKU Company data of 50 hepatitis B episodes developing in HBsAg-negative patients in Japan, the most delayed onset occurred 8.5 months after the end of chemotherapy. Therefore, we think that it is reasonable to assess serum HBV-DNA monthly until 1 year after the end of chemotherapy (if no additional chemotherapy or immunosuppressive therapy is required) (Fig. 4). However, clinical evidence to date is not informative for determining optimal frequency and duration of such HBV-DNA monitoring. Prospective clinical trials are therefore needed to establish the efficacy and safety of preemptive therapy by means of serial HBV-DNA monitoring.

On the other hand, although antiviral prophylaxis is one of the alternatives that may be investigated for HBsAg-negative, anti-HBc- and/or anti-HBs-positive patients, there are issues such as drug resistance and cost effectiveness, which also need addressing. It is theoretically

possible that the incidence of HBV reactivation would be decreased by applying systemic chemotherapy without steroids, but this would conceivably reduce the antitumor efficacy of the treatment. In fact, Cheng et al. [13] conducted randomized controlled trials in HBsAg-positive patients with malignant lymphoma, with and without inclusion of steroids in their combination chemotherapy. They reported that the incidence of HBV reactivation is significantly lower in patients not given steroids, but complete responses and overall survival tended to be lower than in patients on steroids.

## 12 Conclusion

It is necessary to revise the definition of patient groups at high risk of HBV reactivation during treatment for malignant lymphoma. Here, we have summarized current data on HBV reactivation both in HBsAg-positive and -negative patients during and after systemic chemotherapy, and proposed a strategy to prevent the onset of hepatitis due to HBV reactivation. Especially for the newly recognized high-risk group of HBsAg-negative patients, well-designed prospective clinical trials are required to investigate preemptive therapy by HBV-DNA monitoring.

**Acknowledgments** The authors thank Mrs. Kazumi Takagi for support with the analysis of the specimen information from the Nagoya City University Hospital. The authors also thank the ZEN-YAKU Company for providing clinical data on 111 patients who developed serious hepatitis B after systemic chemotherapy containing rituximab. Financial Support was provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (grant-in-aid H20-kanen-014 to S.K.).

## References

- Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. 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*. 1996;2:1104–8. doi:10.1038/nm1096-1104.
- 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*. 2001;344:68–9. doi:10.1056/NEJM200101043440120.
- Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, 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;66:616–9. doi:10.1097/00007890-199809150-00012.
- Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131:59–68. doi:10.1053/j.gastro.2006.04.015.
- Lau GK, Liang R, Chiu EK, Lee CK, Lam SK. Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:795–9. doi:10.1038/sj.bmt.1700744.
- Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125:1742–9. doi:10.1053/j.gastro.2003.09.026.
- Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100:182–8.
- Seth P, Alrajhi AA, Kagevi I, Chaudhary MA, Colcol E, Sahovic E, et al. Hepatitis B virus reactivation with clinical flare in allogeneic stem cell transplants with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:189–94. doi:10.1038/sj.bmt.1703614.
- Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, Stoffer-Meilicke M, Schafer JH, Zidek W, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood*. 2003;102:1930. doi:10.1182/blood-2003-05-1403.
- Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, 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*. 2004;22:927–34. doi:10.1200/JCO.2004.05.161.
- Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27:605–11. doi:10.1200/JCO.2008.18.0182.
- Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43:209–20. doi:10.1002/hep.21051.
- Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*. 2003;37:1320–8. doi:10.1053/jhep.2003.50220.
- Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, 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*. 2003;31:295–300. doi:10.1038/sj.bmt.1703826.
- Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, 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*. 2000;62:299–307. doi:10.1002/1096-9071(200011)62:3<299::AID-JMV1>3.0.CO;2-0.
- Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2004;90:1306–11. doi:10.1038/sj.bjc.6601699.
- Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol*. 1988;69(Pt 10):2575–83. doi:10.1099/0022-1317-69-10-2575.
- Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology*. 2002;35:1274–6. doi:10.1053/jhep.2002.33161.
- Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis*. 2008;47:e52–6. doi:10.1086/590968.
- Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant

or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2006;44:326–34. doi:10.1002/hep.21249.

21. Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med*. 1991;324:1699–704.
22. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med*. 1991;324:1705–9.
23. Liang TJ, Hasegawa K, Munoz SJ, Shapiro CN, Yoffe B, McMahon BJ, et al. Hepatitis B virus precore mutation and fulminant hepatitis in the United States: a polymerase chain reaction-based assay for the detection of specific mutation. *J Clin Invest*. 1994;93:550–5. doi:10.1172/JCI117006.
24. Hui CK, Sun J, Au WY, Lie AK, Yueng YH, Zhang HY, et al. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol*. 2005;42:813–9. doi:10.1016/j.jhep.2005.01.018.
25. Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med*. 2006;45:747–8. doi:10.2169/internalmedicine.45.0158.
26. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148:519–28.
27. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut*. 2005;54:1597–603. doi:10.1136/gut.2005.070763.
28. Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, Ito K, Ohno T, Hirashima N, 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*. 2006;36:272–6. doi:10.1016/j.hepres.2006.08.005.
29. Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, Mizokami M, Fung J, Yuen MF. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3942–7. doi:10.1128/JCM.00366-07.
30. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521–31. doi:10.1056/NEJMoa033364.
31. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125:1714–22. doi:10.1053/j.gastro.2003.09.033.



## Reply to the letter by Bedognetti et al. "Relevance of HBV/HBcAb screening in lymphoma patients treated in the Rituximab era"

Shigeru Kusumoto · Yasuhito Tanaka

Received: 26 January 2010 / Accepted: 31 January 2010  
© The Japanese Society of Hematology 2010

Reactivation of hepatitis B virus (HBV) has been reported not only in hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive patients undergoing systemic chemotherapy, but also in a proportion of HBsAg-negative patients with antibody to HBsAg (anti-HBs) and/or antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc) [1–4]. 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 [2].

The latest CDC and Japanese guidelines recommend that patients receiving cytotoxic or immunosuppressive therapy should be tested for serologic markers of HBV infection (i.e., HBsAg, anti-HBc and anti-HBs) [5, 6]. However, when HBV infection status is tested as a screening procedure, hematologists and oncologists may need to pay particular attention to the following three points:

1. As a screening test, both anti-HBc and anti-HBs as well as HBsAg should be tested [5, 6].
2. HBV infection status should be established before any chemotherapy or immunosuppressive therapy is initiated (when there is no immunologic inhibition),

because antibody titers may be reduced by the treatment [4, 6].

3. Serologic markers of HBV infection should be tested using methods with the highest sensitivity available (i.e., chemiluminescence immunosorbent assay) [6]. For patients positive for any HBV serological markers, the presence of HBV-DNA should be confirmed by real-time polymerase chain reaction [4, 6].

Because patients with serum HBV-DNA have more potential risk factors for HBV reactivation, especially in countries where the prevalence of occult HBV infection is known to be high, they should be given anti-viral therapy before rituximab-plus-steroid combination chemotherapy to prevent HBV reactivation.

This report by Bedognetti et al. showed that the prevalence of occult HBV (defined as HBsAg-negative/anti-HBc positive) was 27% (10 of 37) and one of these (10%, 1 of 10) experienced HBV reactivation in a retrospective study of 37 non-Hodgkin's lymphoma patients receiving rituximab-containing chemotherapy in two Italian institutions. They concluded that HBV reactivation after rituximab-based chemotherapy in HBsAg-negative/anti-HBc positive patients may not be uncommon in Europe.

The prevalence of HBV infection varies greatly from country to country and from area to area [4, 7]. The frequency of HBsAg, anti-HBc- and anti-HBs-seropositivity in Hong Kong was reported to be 12, 62–76 and 58–65%, respectively [2, 8, 9]. In contrast, these values were 1.5, 20 and 22%, respectively in Japan [4]. As in Asia, the prevalence of HBV infection would be expected to be different in Italy compared to other countries in Europe.

As pointed out, we hematologists and oncologists in the rituximab era need to be careful when treating patients at high-risk for HBV reactivation and should include not only

---

This author's reply refers to the letter to the editor at doi:  
10.1007/s12185-010-0522-z.

---

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

Y. Tanaka  
Department of Virology, Nagoya City University Graduate  
School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

HBsAg-positive but also HBsAg-negative lymphoma patients with anti-HBc and/or anti-HBs (so-called resolved or past HBV infection) in the high-risk group. Because HBV reactivation may lead to fatal fulminant hepatitis, it is necessary to identify high-risk groups with confidence in advance before chemotherapy.

This report concluded that screening for anti-HBc was important. Moreover, in another retrospective study, a case of HBV reactivation in an HBsAg-negative/anti-HBc-negative/anti-HBs-positive lymphoma patient was reported following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy [2]. Therefore, for routine screening of these patients, both anti-HBc and anti-HBs should be tested as well as HBsAg, as recommended by the latest CDC and Japanese guidelines [5, 6]. Furthermore, the most important point is to have monitoring for HBV-DNA in place during and after rituximab-based chemotherapy to diagnose HBV reactivation at a very early stage [4, 6].

In worldwide clinical practice, a standard strategy for preventing HBV reactivation following cytotoxic or immunosuppressive therapy is needed; so well-designed clinical trials should be carried out jointly by hematologists, oncologists and hepatologists to establish the best-practice approach.

**Acknowledgments** Financial support from Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (Grant-in-aid H20-kanen-014 to S.K.) is gratefully acknowledged.

## References

1. 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*. 2001;344:68–9.
2. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131:59–68.
3. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27:605–11.
4. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol*. 2009;90:13–23.
5. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1–20.
6. Tanaka E, Umemura T. History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the world. *Clin J Gastroenterol*. 2008;1:83–6.
7. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486–500.
8. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, 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*. 2000;62:299–307.
9. Hui CK, Sun J, Au WY, Lie AK, Yueng YH, Zhang HY, et al. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol*. 2005;42:813–9.

## D. 肝炎ウイルスキャリアへの対策

### POINT

- ☑ 全身化学療法後のB型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化は、HBs抗原陽性例だけでなく、HBs抗原陰性例の一部 (HBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性) にも起こりうる。
- ☑ HBVによる再活性化に対し、肝炎・肝障害に至ってからの抗ウイルス薬投与では対策として十分でない場合がある。
- ☑ HBs抗原陽性例では抗ウイルス薬の予防投与が原則である。HBs抗原陰性ハイリスク群では肝炎に先行するHBV-DNA上昇を検出し、抗ウイルス薬を投与開始するpre-emptive therapyが臨床試験として検証されている。

肝炎ウイルスキャリアに対する全身化学療法により、ウイルス再活性化が起こり、一部の症例では劇症肝炎に至ることが報告されている。その大半はHBs抗原陽性例におけるB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) の再活性化であった。最近、HBs抗原陰性例においても、HBV再活性化

化肝炎が起こりうるということが報告され、リスク分類を見直す必要性が出てきている。

一方、C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) の再活性化による肝炎については劇症化することがきわめてまれである。癌化学療法による免疫抑制状態下における長期間フォローアップデータは限られていて、肝硬変・肝癌への進展による予後への影響は十分解析されていない。

本項では、悪性リンパ腫治療中のHBV再活性化への対策について重点的に概説する。

## 1

### B型肝炎ウイルス (HBV)

#### a B型肝炎の自然経過とHBV再活性化 (de novo肝炎)

HBV急性感染後の自然経過を図1に示す。チンパンジーによる感染実験では、HBVに感染すると、まずHBV-DNAが上昇し、その5週間後からHBs抗原が上昇してくる。

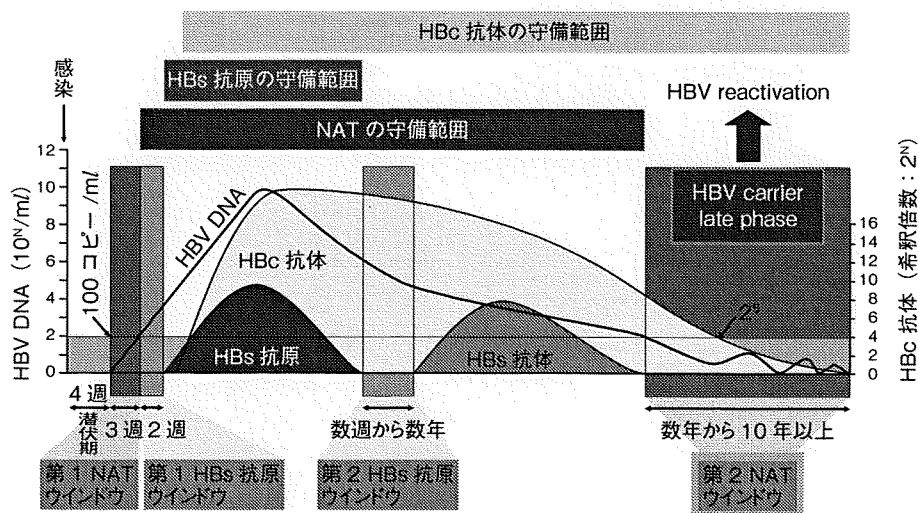


図1 HBV急性感染後の自然経過

〔財〕宮川庚子記念研究財団広報誌「かたつむり」平成19年1月第117号より改変して引用

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も検出限界以下の「HBV carrier late phase」となる。そして、急性肝炎から数ヵ月から数年が経過し、HBs抗体が出現した後も肝臓や末梢血単核球中にHBVが存在していることがわかっている。通常、この期間は何らかの介入がない限り、HBV-DNAは増加することはないため、現在では「既往感染」または「治癒」とされている。しかしながら、HBV carrier late phaseにおいても全身化学療法、ステロイド、免疫抑制剤などの使用によりHBV-DNA量が再度増加することがある。この状態をHBV再活性化(*de novo*肝炎)と定義している。

### b 全身化学療法による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、全身化学療法前のHBV感染状態と治療に伴う宿主の免疫抑制状態によって異なる。前者においては、HBV関連マーカー(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HBe抗体)、HBV-DNA量、HBV遺伝子型や遺伝子変異が関与していること、後者においてはステロイド併用化学療法、造血細胞移植(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リスクファクターとして報告されてきた。最近になり、rituximab+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された<sup>1)</sup>。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再活性化のリスクをまとめた(図2)<sup>1~4)</sup>。

rituximab登場前、悪性リンパ腫治療中のHBV再活性化報告の多くはHBs抗原陽性例であり、再活性化ハイリスク群であると認識されてきた。HBs抗原陽性例に全身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<sup>3,5,6)</sup>。

一方、HBs抗原陰性例は従来HBV再活性化ハイリスク群とは認識されていなかった。しかしながら、rituximab登場後、2001年のDerviteらによる報告<sup>7)</sup>をはじめとして、HBs抗原陰性の悪性リンパ腫例においてもHBV再活性化すること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、HuiらはHBs抗原陰性の悪性リンパ腫244例に全身化学療法を施行し、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抗体陽性であることを報告した<sup>1)</sup>。また、そのコホートにおけるHBV再活性化肝炎の発症頻度はrituximab+ステロイド併用レジメンでは12.2%(6/49例)であったのに対して、rituximab+ステロイド以外のレジメンでは1.0%(2/195例)であり、多変量解析によって初めてrituximab+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

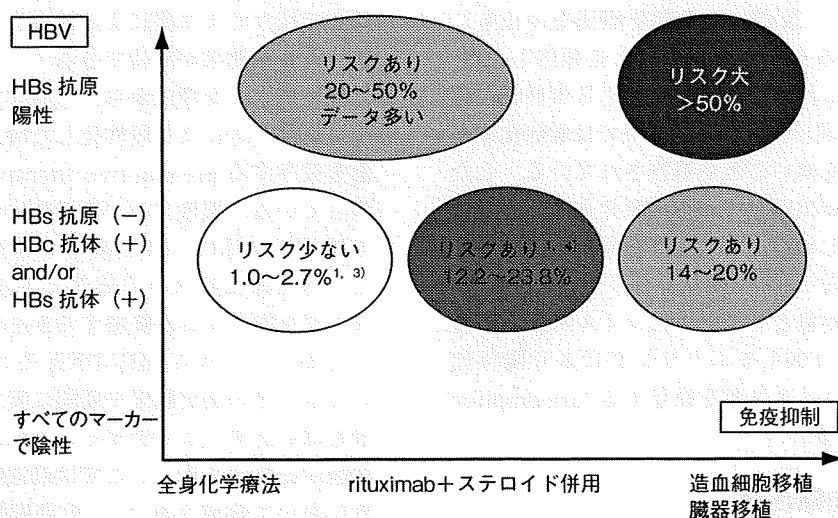


図2 HBV再活性化の頻度とリスク

された。また最近、Yeoらは、HBs抗原陰性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫80例に対し、CHOPあるいはR-CHOP療法を施行し、5例のHBV再活性化を認めたことを報告した<sup>4)</sup>。再活性化した5例ともR-CHOP療法を受けており、治療前のHBc抗体は全例で陽性であった。このコホートにおけるHBc抗体陽性かつR-CHOP療法を受けた21例中5例(23.8%)が再活性化していた。

### c わが国におけるHBs抗原陽性およびHBs抗原陰性ハイリスク群

名古屋市立大学病院受診患者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<sup>2)</sup>。すなわち、HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性もしくはHBs抗体陽性をハイリスク群とすると、従来ハイリスク群であったHBs抗原陽性例に比べて10倍以上の症例を対象として再活性化に対する方策を講じる必要がでてくる。

### d HBV再活性化による肝炎(de novo肝炎)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lamivudin投与を行なったところ、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えなかったことを報告した<sup>6)</sup>。また、わが国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。したがって、肝炎が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が出現する前に抗ウイルス療法を行なう必要がある。

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“pre-emptive therapy”がある。

### e HBs抗原陽性例

HBs抗原陽性例に対する全身化学療法時には

抗ウイルス薬の予防投与を行なうことが原則である。

抗ウイルス薬の選択については、厚生労働省の『慢性B型肝炎治療ガイドライン』(平成19年度)に従い、entecavirを使用する<sup>8)</sup>。

抗ウイルス薬の予防投与期間に関する十分なエビデンスはない。当施設ではリンパ腫治療の1～2週間前から開始し、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なっている。抗ウイルス薬の投与中止前に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である。

### f HBs抗原陰性例

前述したHuiらの報告<sup>1)</sup>では、化学療法終了後から肝炎発症までの期間中央値は33.5週(12～40週)であり、先行するHBV-DNA上昇から肝炎発症までの期間中央値は18.5週(12～28週)であった。また、わが国でのrituximab投与例におけるB型肝炎発症報告によると、HBs抗原陰性例ではリンパ腫治療終了後から肝炎発症までの期間中央値は約2ヵ月であり、遅発例としては8.5ヵ月が最長であった<sup>2)</sup>。

すなわち、HBV-DNAは肝炎に先行して上昇し、上昇後2～3ヵ月以上経過してから肝炎が発症するため、HBV-DNAが陽性(現在保険収載されている、最も感度のよいリアルタイムPCR法のカットオフ値は $10^{4.8}$ コピー/mlである)となった時点で抗ウイルス薬による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、当施設では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pre-emptive therapyによる対策を講じている。悪性リンパ腫治療中および治療後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。

しかし、これらHBV-DNAモニタリングにおいても、その測定頻度や期間に関する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。ここでは最近厚生労働省研究班において作成された、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドライン」(図3)

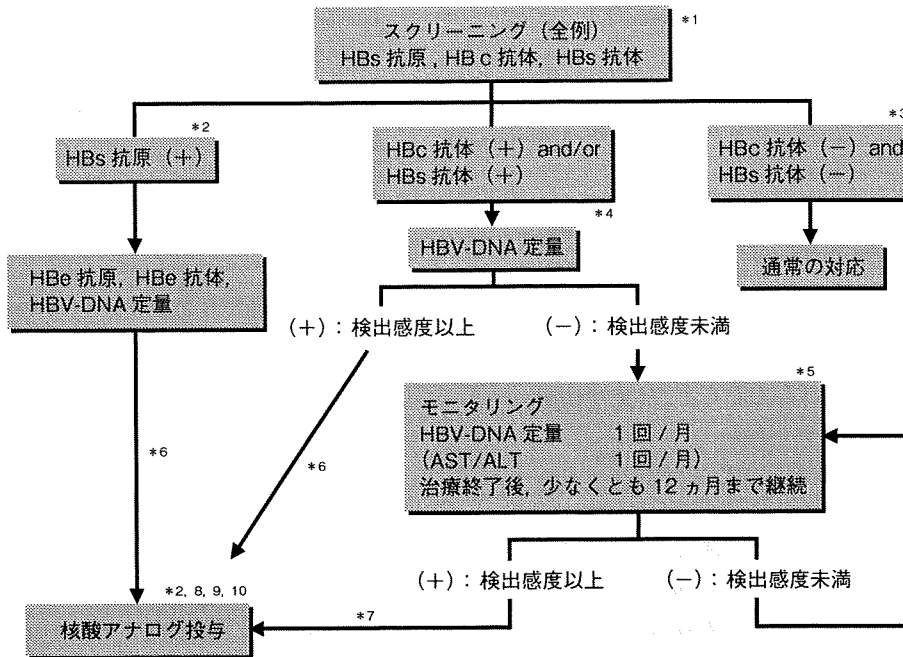


図3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン<sup>9)</sup>

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抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その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の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。

- \*1: CLIA法で測定することが望ましい。
- \*2: 治療にあたっては、肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- \*3: 初回治療時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合に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。
- \*4: PCR法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。
- \*5: rituximab + ステロイド使用例、造血幹細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。fludarabine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。
- \*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。
- \*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ただちに投与を開始する。
- \*8: 核酸アナログはentecavirの使用を推奨する。
- \*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よい。  
スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型慢性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HBc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ヵ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。(3)この継続期間中にHBV-DNAが持続陰性化していること。
- \*10: 核酸アナログ投与終了後12ヵ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、ただちに投与を再開する。

(文献9より引用)

を紹介する(鹿児島大学、坪内博仁教授の御厚意による)<sup>9)</sup>。

(注: HBs抗原陰性例においては、HBV-DNAモニタリング、抗ウイルス薬の予防投与いずれにおいても現時点で保険適用はない)

## 2

### C型肝炎ウイルス(HCV)

HCVはHBVに比べて、再活性化肝炎が劇症化することがきわめてまれである<sup>10)</sup>。しかしな

がら、癌化学療法による免疫抑制状態下においてC型肝炎ウイルス量は上昇していること、まれではあるが劇症化することが報告<sup>11)</sup>されていることから全身化学療法終了後の免疫回復期の肝機能障害には注意する必要がある。

一方、肝移植後、免疫抑制剤使用下ではHCVは急激に増殖し、比較的短期間で肝硬変に至ることが報告されている。現状では、癌化学療法による免疫抑制状態下における長期間フォローアップデータは限られていて、肝硬変・肝癌による予後への影響は十分解析されておらず、化学療法後も厳重なフォローが必要である。

また、慢性C型肝炎の治療成績は年々向上してきており、抗ウイルス薬(ribavirin)とペグ化されたインターフェロンとの併用により、ウイルス遺伝子型によっては高率に治癒が期待できる。一般に、慢性C型肝炎の治療期間は、1型では48週、2および3型では24週であり、それぞれで40~50%および70~80%の著効(ウイルス排除)が得られている<sup>10)</sup>。

したがって、悪性リンパ腫の治療開始を待つことが可能な症例においては、リンパ腫治療に先行して慢性C型肝炎の治療を行なうことも選択肢の1つである。特に低悪性度リンパ腫においては比較的ゆっくりとした経過である一方、リンパ腫の治癒は困難であり長期間の治療を要することが大半であるため、HCV排除を目指したリンパ腫治療前の抗ウイルス療法は検討すべき選択肢と思われる。

#### 参考文献

- 1) 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
- 2) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M et al: Reactiva-

tion of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 90: 13-23, 2009

- 3) 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
- 4) Yeo W, Chan TC, Leung NW et al: Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 27: 605-611, 2009
- 5) 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
- 6) 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
- 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) 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型慢性肝炎の治療ガイドライン, 2007
- 9) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道ほか: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告). *肝臓* 50: 38-42, 2009
- 10) Firpi RJ, Nelson DR: Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev* 22: 117-126, 2008
- 11) Vento S, Cainelli F, Mirandola F et al: Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet* 347: 92-93, 1996

# 16. 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？

## 1 序論

がん化学療法に伴う、B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化例の大半は HBs 抗原陽性例であったが、悪性リンパ腫治療にリツキシマブが導入されて以降、HBs 抗原陰性例においても HBV 再活性化が報告されるようになった。

HBV に感染すると、成人例の大半が急性肝炎の経過をたどり、HBs 抗原は数週間で消失し、HBV-DNA も検出感度以下の状態となる。何らかの介入がないかぎり、通常この状態は維持され、HBV-DNA は増えることはないため、「既往感染」または「治癒」と判断される。しかしながら、HBV は HBs 抗体 (中和抗体) の出現後においても、肝臓や末梢血単核球内に微量ながら存在<sup>1)</sup>し、がん化学療法による免疫抑制状態において HBV が再増殖・再活性化する可能性があることがわかってきた。そして、がん化学療法後の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ることにより B 型肝炎が再燃する。

これまでの報告<sup>2-9)</sup>より、HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化の臨床経過の特徴をまとめると、以下の 3 点が挙げられる：① HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性である。②肝炎発症例の大半が全身化学療法後であり、肝炎発症に先行して HBV-DNA が末梢血中に出現する。③リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法が重要なリスクファクターである。

治療前の HBV 状態および治療による免疫抑制状態により、HBV 再活性化のリスク分類をまとめた (図 1)<sup>2,4,5,7-11)</sup>。

本邦における HBs 抗原陰性ハイリスク群 (HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性) はどのくらいの頻度であるのか？ 名古屋市立大学病院受診患者の輸血前検査データでは、2005～

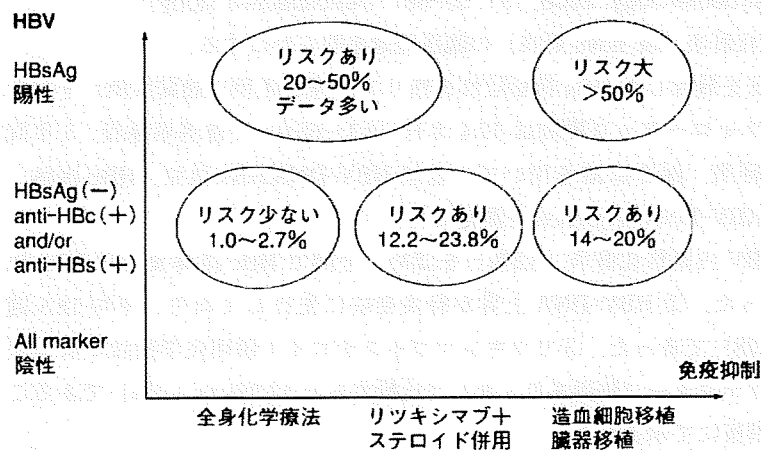


図 1 HBV 再活性化の頻度とリスク



2006年の2年間3,874検体において、HBs抗原陽性例は1.5%、HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性例は23.2%であった<sup>6)</sup>。従来ハイリスク群であったHBs抗原陽性例に比べて10倍以上の症例を対象としてHBV再活性化への対策を講じる必要がでてくる。

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対策として充分でない可能性がある。Yeoらは、32例のHBV再活性化肝炎に対し、抗ウイルス薬（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<sup>11)</sup>。したがって、肝炎が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が出現する前に抗ウイルス療法を行う必要がある。現時点での対策として、i) 抗ウイルス薬の予防投与“prophylaxis”、ii) 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”がある。

## 2 指針

詳細は厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法に伴うB型肝炎対策ガイドライン<sup>12)</sup>に譲るが、HBs抗原陽性例に対する化学療法時には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則である（図2）。

また、HBs抗原陰性ハイリスク群（HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性）に対しては、HBV-DNAモニタリング（月1回、化学療法後少なくとも1年間）を行い、肝炎に先行するHBV-DNAの上昇をとらえ、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する（図2）。前述したHuiらの報告<sup>4)</sup>では、化学療法終了後から肝炎発症までの期間中央値は33.5週（12～40週）であり、先行するHBV-DNA上昇から肝炎発症までの期間中央値は18.5週（12～28週）であった。また、本邦でのリツキシマブ投与例におけるB型肝炎発症報告によると、HBs抗原陰性例ではリンパ腫治療後から肝炎発症までの期間中央値は約2カ月であり、遅発例としては8.5カ月が最長であった<sup>6)</sup>。以上よりHBV-DNAモニタリングは化学療法中および化学療法後少なくとも1年間は月1回行うことが必要と考えられる。

## 3 エビデンス

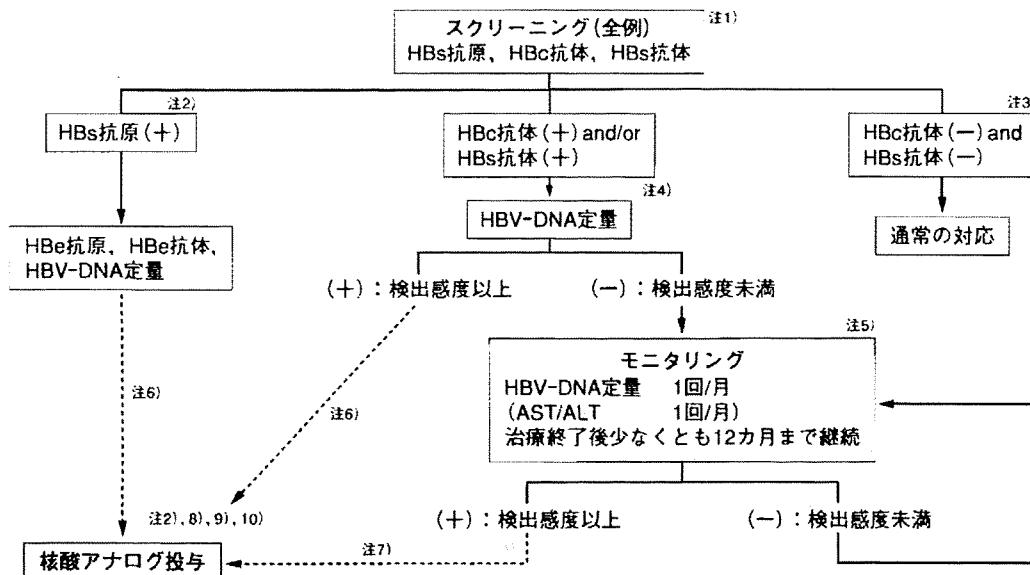
### 1] Hui CK, et al (Gastroenterology. 2006; 131: 59-68) (retrospective study)<sup>4)</sup>

目的: HBV再活性化肝炎（de novo肝炎）の臨床経過を明らかにする。

方法: 全身化学療法を施行したHBs抗原陰性悪性リンパ腫244例（連続症例）を対象とし、平均フォローアップ期間は12.4カ月（0.1～65.0）で香港単施設、5年間の後方視的研究。保存血清を用いて、血清HBV-DNA、HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HBV-DNA sequenceを測定した。

結果: ①8例のHBV再活性化肝炎（3.3%）を認め、全例でHBc抗体またはHBs抗体陽性であった。②HBV-DNA上昇が肝炎発症に先行しており、平均18.5週（range, 12-28）であった。③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（併用あり・なしで比較すると12.2% vs 1.0%）であることが多変量解析にて示された。

結論: 全身化学療法を行うHBs抗原陰性ハイリスク群において、HBV-DNAモニタリ



【図2】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（鹿児島大学坪内博仁教授の御厚意により掲載）

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、その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の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) 治療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抗体未測定の場合に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法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。フルダラビ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よい。

スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型慢性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、(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。

ングによる対策が推奨され、肝炎になる前に早期に抗ウイルス薬による介入が可能となる。

2] Yeo W, et al (J Clin Oncol. 2009; 27: 605-11) (retrospective study)<sup>5)</sup>

**目的:** HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性の悪性リンパ腫例において、リツキシマブ併用化学療法施行した場合の HBV 再活性化頻度を明らかにするとともに、リツキシマブ非併用群と比較する。

**方法:** R-CHOP あるいは CHOP-like レジメンを施行した HBs 抗原陰性のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 80 例 (連続症例) を対象とし、香港単施設で 4 年間の後方視的研究。保存血清を用いて、血清 HBV-DNA、HCV 抗体、HBc 抗体、HBs 抗体などを測定した。

**結果:** ① 80 例中 5 例の HBV 再活性化肝炎 (6.25%) を認め、5 例全例で HBc 抗体陽性かつ HBs 抗体陰性であり、全例が R-CHOP 施行例であった。②再活性化した 5 例に対し、抗ウイルス薬 (ラミブジン) 投与したが、1 例は肝炎にて死亡した。③再活性化肝炎発症時期としては、5 例中 1 例は化学療法後半 (5 コース目、day19)、残りの 4 例は化学療法終了後 (day 78, 85, 110, 170) であった。

**結論:** R-CHOP 施行例かつ HBc 抗体陽性例に限ると、21 例中 5 例 (23.8%) が再活性化した。化学療法後少なくとも 6 カ月間は、代用となるアプローチとしての予防的な抗ウイルス薬投与とともに、(HBV-DNA 測定を含めた) 注意深いモニタリングが必要である。

#### 4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

HBV 再活性化に関するデータの大半は HBs 抗原陽性例に関するものであり、HBs 抗原陰性ハイリスク群においては後方視的研究からのデータに限られている。したがって、正確な HBV 再活性化の頻度が不明であることや再活性化に関連するウイルス側あるいは宿主側のリスクファクターの解析は充分できていない。

#### 5 (本邦の) 患者に適應する際の注意点

全身化学療法施行前のスクリーニング検査として、HBs 抗原だけでなく、HBc 抗体および HBs 抗体を測定する。ただし、既治療例においては抗体価が低下し、スクリーニング検査として充分でない可能性があることに留意する。

HBs 抗原陰性例においては、HBV-DNA 定量検査、抗ウイルス薬ともに保険適應はない。

#### 6 コメント

欧米に比べ、HBV の既往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。

現在、厚生労働省研究班 (肝炎等克服緊急対策研究事業: H20-肝炎-若手-014) により、未治療 CD20 陽性 B 細胞性リンパ腫を対象とし、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法中の

HBs 抗原陰性ハイリスク群に対する HBV-DNA モニタリングの有効性を評価するための多施設共同臨床研究が開始・進行中である (C-SHOT0802: UMIN000001299)。

■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.* 1996; 2: 1104-8.
- 2) 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.* 1991; 100: 182-8.
- 3) Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology.* 2006; 43: 209-20.
- 4) 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.
- 5) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 605-11.
- 6) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol.* 2009; 90: 13-23.
- 7) 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 pre-transplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation.* 1998; 66: 616-9.
- 8) 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.* 1997; 19: 795-9.
- 9) Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1742-9.
- 10) 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.* 2002; 30: 189-94.
- 11) Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis Bs-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 927-34.
- 12) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓.* 2009; 50: 38-42.

〈楠本 茂 田中靖人〉