

Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma: two case reports

Tatsuya Yoshida · Shigeru Kusumoto · Atsushi Inagaki · Fumiko Mori · Asahi Ito · Masaki Ri · Takashi Ishida · Hirokazu Komatsu · Shinsuke Iida · Fuminaka Sugauchi · Yasuhito Tanaka · Masashi Mizokami · Ryuzo Ueda

Received: 12 March 2010 / Revised: 21 April 2010 / Accepted: 25 April 2010
© The Japanese Society of Hematology 2010

Abstract It was recently reported that hepatitis B virus (HBV) reactivation had occurred in HBsAg-negative lymphoma patients who received rituximab plus steroid combination chemotherapy. HBV reactivation in myeloma patients have not been reported extensively. We describe here two cases of HBV reactivation in HBsAg-negative myeloma patients receiving systemic chemotherapy: one from the medical records of 40 patients and another from 61 patients with prospective HBV-DNA monitoring. In the first case positive for anti-HBs, HBV reactivation was diagnosed when hepatitis developed during conventional chemotherapy such as MP and MCP regimen in a relapsed patient after autologous stem cell transplantation (APBSCT); in the second case positive for anti-HBc and anti-HBs, elevation of HBV-DNA was recognized by serial HBV-DNA monitoring performed prospectively following APBSCT. Interestingly, these two cases had the reduction of the titer of anti-HBs during the treatment, followed by HBV reactivation. These clinical data suggest that the

HBV-DNA monitoring is necessary for not only HBsAg-positive but also HBsAg-negative myeloma patients with anti-HBc-positive and/or anti-HBs-positive following transplantation and after conventional chemotherapy in the salvage setting. Establishment of a standard strategy to prevent HBV reactivation is important for myeloma patients receiving systemic chemotherapy.

Keywords Reactivation · HBV · Myeloma · Transplantation

Abbreviations

HBV	Hepatitis B virus
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
Anti-HBc	Hepatitis B core antibody
Anti-HBs	Hepatitis B surface antibody
AST	Aspartate transaminase
ALT	Alanine aminotransferase
RTD-PCR	Real-time detection polymerase chain reaction
APBSCT	Autologous peripheral blood stem cell transplantation
VAD	Vincristine, doxorubicin, dexamethasone
MP	Melphalan, prednisolone
MCP	Ranimustine, cyclophosphamide, prednisolone
MMCP	Melphalan, ranimustine, cyclophosphamide, prednisolone
BD	Bortezomib, dexamethasone
TD	Thalidomide, dexamethasone
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone
R-CHOP	Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone

T. Yoshida · S. Kusumoto (✉) · A. Inagaki · F. Mori · A. Ito · M. Ri · T. Ishida · H. Komatsu · S. Iida · R. Ueda
Department of Medical Oncology and Immunology,
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,
1 Kawasumi, Mizuho-chou, Mizuho-ku, Nagoya 467-8601,
Japan
e-mail: skusumot@med.nagoya-cu.ac.jp

F. Sugauchi · Y. Tanaka
Department of Virology and Liver Unit,
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,
Nagoya, Japan

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

1 Introduction

Most cases of hepatitis B virus (HBV) reactivation have been reported in hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive cancer patients receiving systemic chemotherapy [1]. It was recently reported, however, that HBV reactivation also occurred in HBsAg-negative lymphoma patients who received rituximab plus steroid combination chemotherapy [2–5].

The clinical data on HBV reactivation in myeloma patients have not been reported extensively; therefore, we have performed retrospective and prospective analyses of HBV reactivation in 101 myeloma patients who received systemic chemotherapy at Nagoya City University Hospital. Based on these analyses, we report here two cases of HBV reactivation in HBsAg-negative myeloma patients.

2 Patients and methods

Between January 2001 and July 2009, 101 patients were diagnosed as multiple myeloma at Nagoya City University Hospital. We retrospectively analyzed the medical records of 40 patients for the development of hepatitis B who were diagnosed as multiple myeloma between January 2001 and December 2005. In 2006, we instituted the strategy described below to prevent HBV reactivation, and carried it out prospectively in 61 patients between January 2006 and July 2009. The serological markers for HBsAg, hepatitis B core antibody (anti-HBc) and hepatitis B surface antibody (anti-HBs) were tested to establish HBV infection status before the initial chemotherapy. HBsAg and anti-HBs were determined by enzyme immunoassay (EIA) (AxSYM; Abbott Japan, Tokyo, Japan) or chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) (Fujirebio, Tokyo, Japan). Anti-HBc of IgG classes was determined by radioimmunoassay (Abbot Japan) or CLEIA (Fujirebio). If the patient was positive for any of the serological markers, plasma HBV-DNA was measured by real-time detection polymerase chain reaction (RTD-PCR). If the patient was HBsAg-positive and/or had HBV-DNA before chemotherapy, prophylactic therapy with an antiviral drug was administered during and for at least 6 months after the chemotherapy. On the other hand, if the patient was HBsAg-negative, but seropositive for anti-HBc and/or anti-HBs (defined as resolved HBV infection), a serial monitoring of HBV-DNA was performed monthly by RTD-PCR during and for at least 1 year after the chemotherapy. If plasma HBV-DNA levels became detectable, antiviral therapy was started as soon as possible.

In this prospective HBV-DNA monitoring, each case of plasma HBV-DNA was measured at SRL Inc, using methods with the highest sensitivity available at the time in

clinical practice; the assays included the following: TaqMan PCR assay (Roche Molecular Systems Inc, between April 2008 and July 2009), or Amplicor-PCR assay (Roche Molecular Systems Inc, between January 2006 and March 2008). The cutoff values of the TaqMan PCR assay and Amplicor-PCR assay were set at 1.8 log copies and 2.6 log copies/mL, respectively. In this retrospective analysis, serum HBV-DNA was measured at our laboratory of Nagoya City University using preserved specimen, and HBV-DNA sequences spanning the S gene were amplified by RTD-PCR in accordance with the previously described protocol with a slight modification; it has a detection limit of 2.0 log copies/mL [6].

The two patients with HBV reactivation provided written informed consent to the publication of this report.

3 Treatment for multiple myeloma

In patients younger than 65 years, autologous peripheral blood stem cell transplantation (APBSCT) was performed using high-dose melphalan (200 mg/m²) following three courses of a VAD (vincristine, doxorubicin, and dexamethasone) regimen as induction therapy and a high-dose cyclophosphamide regimen as stem cell harvest therapy.

In patients who did not choose the transplantation treatment option, or from whom we could not collect enough hematopoietic stem cells, the initial treatment for symptomatic multiple myeloma was MP (melphalan plus prednisolone) or MMCP (melphalan, ranimustine, cyclophosphamide, prednisolone combination chemotherapy).

Patients over 65 years of age were not candidates for transplantation. The initial treatment regimens for these patients were MP, VAD, MMCP or VAD following MP. In relapsed and refractory patients, BD (bortezomib, dexamethasone: after December 2006), or TD (thalidomide, dexamethasone: after December 2008) or other regimens (MP, VAD, etc.) were administered as salvage treatments for all patients.

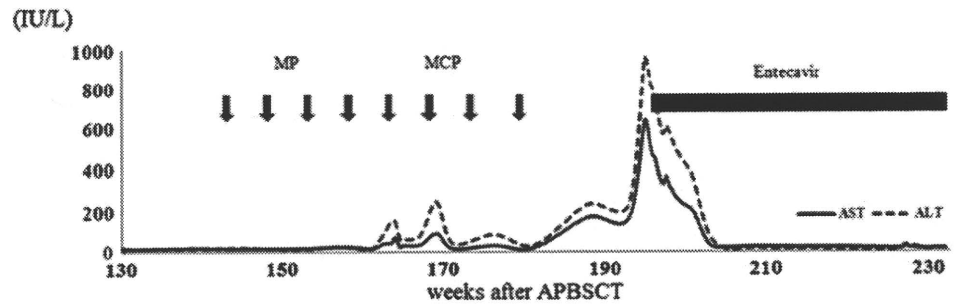
4 Results

4.1 A case with HBV reactivation on the basis of the medical records

Based on the retrospective analyses, only one patient developed HBV reactivation among 40 multiple myeloma patients diagnosed from January 2001 to December 2005. The clinical course is shown in Fig. 1. A 59-year-old woman diagnosed as symptomatic multiple myeloma (BJP- κ type) received APBSCT as initial treatment. Before APBSCT, she was seronegative for HBsAg, but no

Fig. 1 Clinical course of Case 1. *AST* aspartate transaminase, *ALT* alanine aminotransferase

weeks after APBSCT	Pre-transplant	154w	180w	192w	214w	225w
HBsAg (C.O.I)	(-)	(-)	(-)	(+) 2000.0	(-)	(-)
Anti-HBc (%)		(-)	(-)	(+) 99.8		(+) 100.0
Anti-HBs (mIU/mL)		(+) 20.0	(+) 20.0	(-)		(+) 7.2
HBV-DNA (Log copies/ml)		2.2		6.2 4.0	(-)	(-)



screening tests for anti-HBc or anti-HBs were performed. Multiple myeloma recurred about 3 years after APBSCT, and MP was administered as salvage treatment. When MP therapy was started, she was seronegative for both HBsAg and anti-HBc, but seropositive for anti-HBs. Because MP could not control the disease, MCP (ranimustine, cyclophosphamide, prednisolone) therapy was administered as the next salvage regimen. Liver damage occurred 32 weeks after the initial salvage chemotherapy was started, and at that time HBsAg changed from negative to positive, and serum HBV-DNA was detectable at 6.2 log copies/mL, so we concluded that the liver damage was caused by hepatitis B virus.

Analyses of specimens preserved during and after salvage therapy showed that serum HBV-DNA was detectable at 2.2 log copies/mL at base line when MP therapy was started, as shown in Fig. 1. In other words, the patient had an occult HBV infection (defined as HBsAg-negative, but HBV-DNA detectable) before salvage chemotherapy.

Furthermore, the HBV gene sequences before and after salvage chemotherapy were confirmed identical in Case 1, so we judged that the liver damage was caused by HBV reactivation. HBV reactivation was reduced after entecavir (0.5 mg, once daily) was administered as an anti-HBV nucleotide analog, and HBV-DNA levels decreased to below the limit of detection.

4.2 HBV-DNA monitoring to prevent HBV reactivation (Fig. 2)

Among 61 patients with symptomatic multiple myeloma diagnosed between January 2006 and July 2009, 1 patient was seropositive for HBsAg, 15 patients were seropositive for anti-HBc and/or anti-HBs (indicating resolved HBV

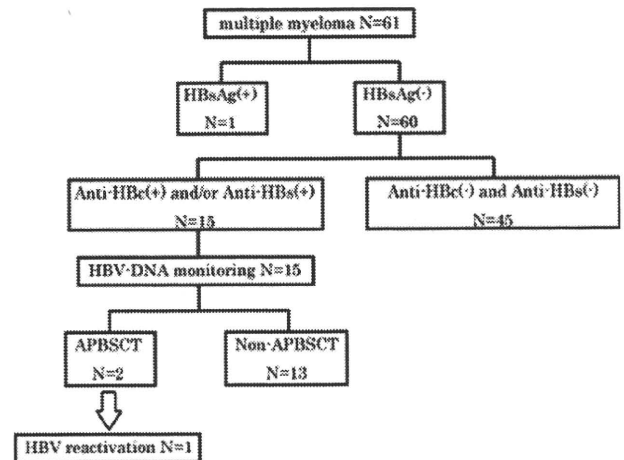
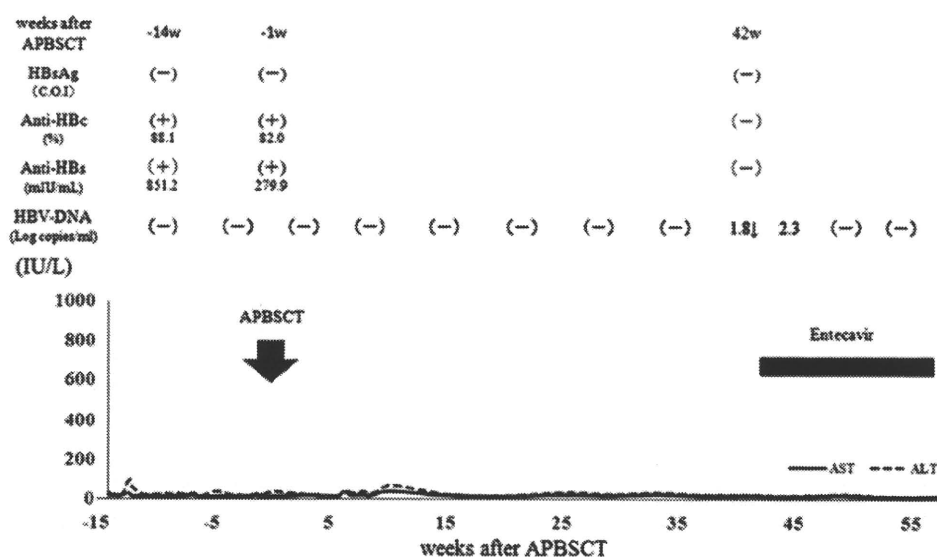


Fig. 2 Screening tests for serological markers of HBV infection and the strategy to prevent HBV reactivation in 61 myeloma patients diagnosed between January 2006 and July 2009 at Nagoya City University Hospital. One patient was seropositive for HBsAg, 15 patients were seropositive for anti-HBc and/or anti-HBs (defined as resolved HBV infection), the remaining 45 patients were seronegative for either anti-HBc or anti-HBs. We prospectively performed serial HBV-DNA monitoring during and after myeloma treatment in 15 patients with resolved HBV infection: following APBSCT, 1 of 15 patients developed HBV reactivation without hepatitis and prior to liver damage because elevation of HBV-DNA was confirmed at an early stage

infection), and the remaining 45 patients were seronegative for either anti-HBc or anti-HBs according to the screening tests shown in Fig. 2. One HBsAg-positive patient was given an antiviral drug for prophylaxis before initial treatment. On the other hand, we prospectively performed serial HBV-DNA monitoring during and after myeloma treatment in the 15 patients with resolved HBV infection who had no occult infection.

Fig. 3 Clinical course of Case 2



In 8 of these 15 patients, the initial treatment was MP. Following VAD therapy, three patients received MP. Two patients underwent APBSCT. Each of the remaining two patients received MMCP therapy but no further treatment. For salvage treatment, 4 of the 15 patients received BD and/or TD.

One of the 15 patients developed HBV reactivation without hepatitis following APBSCT, after elevation of HBV-DNA was confirmed at an early stage prior to liver damage (Fig. 3). A 61-year-old woman was diagnosed as symptomatic multiple myeloma (BJP- λ type). In screening tests before treatment, HBsAg was negative, both anti-HBc and anti-HBs were positive, and plasma HBV-DNA was below the limit of detection. Therefore, the patient's HBV status was confirmed as a resolved infection. Prospective serial HBV-DNA monitoring was performed monthly, but the testing was sometimes postponed up to 3 months on account of the patient.

Forty-two weeks (about 10 months) after APBSCT, the plasma HBV-DNA level was less than 1.8 log copies/mL but an amplification signal was detectable by the TaqMan PCR assay, and during the following month the HBV-DNA level became detectable with up to 2.3 log copies/mL, as shown in Fig. 2. HBV reactivation was diagnosed at that time, and entecavir (0.5 mg, once daily) was administered immediately as an anti-HBV nucleotide analogue. The plasma HBV-DNA decreased to an undetectable level without liver damage. At the time of HBV reactivation, all HBV serological markers (HBsAg, anti-HBc and anti-HBs) were negative, which suggested that the antibody titers may be reduced by the myeloma treatment. We performed a retrospective search of blood transfusions (red cells and platelets) received by this patient during the previous chemotherapy using the stored specimens from all the blood donors. As a result, it was concluded that the

possibility of HBV infection through blood transfusion was extremely low.

5 Discussion

We reported two cases of HBV reactivation in myeloma patients who were seronegative for HBsAg before treatment. HBV was reactivated in a patient with occult infection and definitely diagnosed by a retrospective analysis of preserved specimens when the onset of liver damage occurred after salvage treatment 3 years after APBSCT. In another patient with resolved HBV infection, HBV reactivation at an early stage was detected by the serial HBV-DNA monitoring performed prospectively, and an antiviral drug was administered before liver damage had occurred.

Some HBsAg-negative patients have recently been reported to develop fatal hepatitis by HBV reactivation in the rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (R-CHOP) or R-CHOP-like regimens, which combine rituximab and steroid for treatment of CD20-positive malignant lymphoma [2–5]. In 2006, Hui et al. [3] reported that 8 of 244 HBsAg-negative lymphoma patients receiving systemic chemotherapy developed hepatitis by HBV reactivation, and these eight patients were seropositive for either anti-HBc or anti-HBs. It was shown that rituximab plus steroid combination chemotherapy was a risk factor by multivariate analysis. Most recently, Yeo et al. [4] reported that 5 of 80 HBsAg-negative patients diagnosed as diffuse large B cell lymphoma and receiving R-CHOP or CHOP-like regimens had reactivated HBV. All five had received R-CHOP and all were positive for anti-HBc and negative for anti-HBs.

The HBV reactivation following APBSCT in patients with multiple myeloma has been reported sporadically.

Endo et al. [7] reported that 3 of 24 HBsAg-negative patients with resolved HBV infection developed new-onset hepatitis B following APBSCT, and all three patients were multiple myeloma patients. Uhm et al. [8] performed a retrospective analysis of the change of HBV serologic markers following APBSCT. Seven of 129 HBsAg-negative patients became HBsAg-positive after transplantation. All seven patients were seropositive for both anti-HBs and anti-HBc before treatment, and six of the seven patients had multiple myeloma. Furthermore, at reactivation after transplantation, it was shown that the titers of anti-HBs decreased in six of the seven patients. This phenomenon was also shown in our both cases. These data suggested that the decreased titer of anti-HBs may be associated with HBV reactivation, and that the pathophysiology of reactivation may be affected by the dysfunction of humoral immunity in multiple myeloma.

It is necessary to pay attention to the onset of HBV reactivation during salvage treatment; thus, if immunologic inhibition is strong over a longer period, the risk of HBV reactivation may be increased more in patients on second-line or third-line chemotherapy than in those undergoing chemotherapy for the first time [9]. As mentioned above, APBSCT may be one of the important risk factors for HBV reactivation in myeloma patients; however, the reactivation may occur even if the salvage treatment was performed with a mild myelosuppressive regimen such as MP and MCP after the autologous transplantation shown in Case 1. New molecular target drugs such as bortezomib, thalidomide, and lenalidomide improve the survival of myeloma patients remarkably [10–12], so the number of patients who will receive the immunosuppressive therapy for longer periods may increase in the future. Therefore, a standard strategy to prevent HBV reactivation may also become more important in myeloma treatment.

HBV reactivation may lead to fatal fulminant hepatitis, so we hematologists and oncologists should identify high-risk groups in advance before chemotherapy. 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, anti-HBs) [13, 14]. 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, as shown in Case 2. For patients positive for any of the HBV serological markers, the presence of HBV-DNA should be confirmed by RTD-PCR [5, 14].

Prophylaxis with antiviral drugs is essential for HBsAg-positive patients undergoing systemic chemotherapy as recommended by the latest American and Japanese guidelines [14, 15]. Because patients with serum

HBV-DNA have more potential risk factors for HBV reactivation, they should be given antiviral drugs as well [5, 14].

If a patient is seropositive for anti-HBc and/or anti-HBs, no standard strategy to prevent HBV reactivation has been established, but making an early diagnosis of HBV reactivation is critical to enable early initiation of active antiviral therapy. Preemptive therapy by serial HBV-DNA monitoring is a reasonable strategy recommended by the latest Japanese guidelines [14]. If HBV-DNA levels become detectable, antiviral therapy should be started as soon as possible.

Only a few studies have reported on the optimal frequency and duration of HBV-DNA monitoring. Hui et al. [3] reported on malignant lymphoma patients that the median time from the elevation of serum HBV-DNA to hepatitis onset was 18.5 weeks (range 12–28 weeks). Most recently, Fukushima et al. [16] conducted a prospective study to monitor HBsAg monthly and HBV-DNA every 3 months during and after systemic chemotherapy in HBsAg-negative but anti-HBc-positive patients with malignant lymphoma; they found that 1 of 24 patients developed HBV reactivation, which was diagnosed by elevation of HBV-DNA level, while their HBsAg was still negative. In fact, as shown in Case 2, we were able to diagnose HBV reactivation at an early stage by the monthly HBV-DNA monitoring and avoid liver damage and decrease plasma HBV-DNA to below the limit of detection by starting the antiviral drug administration.

It is also necessary to make a differential diagnosis in order to distinguish transmission of HBV by blood transfusion from HBV reactivation, because blood transfusion may be received during systemic chemotherapy. In Case 2, we performed a retrospective search of blood transfusion (red cells and platelets) received during previous chemotherapy, using the stored specimens of all blood donors. It was concluded that the possibility of HBV infection through blood transfusion was extremely low.

In conclusion, these clinical data suggest that the HBV-DNA monitoring is necessary for not only HBsAg-positive but also HBsAg-negative myeloma patients with anti-HBc-positive and/or anti-HBs-positive following transplantation and after conventional chemotherapy in the salvage setting. Preemptive therapy by serial HBV-DNA monitoring may be a useful and cost-effective option for preventing HBV reactivation in patients with resolved HBV infection. Establishment of a standard strategy to prevent HBV reactivation is important for myeloma patients receiving systemic chemotherapy.

Acknowledgments Financial support was provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (Grant-in-Aid H20-kanen-014 to S.K.).

References

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, et al. Direct cytopathic effects of particular hepatitis B virus genotypes in severe combined immunodeficiency transgenic with urokinase-type plasminogen activator mouse with human hepatocytes. *Gastroenterology*. 2009;136:652–62.e3.
- Endo T, Sawada K, Fujimoto K, Yamamoto S, Takashima H, Haseyama Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with positive hepatitis B surface antibodies. *Rinsho Ketsueki*. 2000;41:322–8.
- Uhm JE, Kim K, Lim TK, Park BB, Park S, Hong YS, et al. Changes in serologic markers of hepatitis B following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:463–8.
- Kumagai K, Takagi T, Nakamura S, Sawada U, Kura Y, Kodama F, et al. Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemiological study in Japan. *Ann Oncol*. 1997;8(Suppl 1):107–9.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906–17.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99–06): a randomised trial. *Lancet*. 2007;370:1209–18.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123–32.
- 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.
- 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.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661–2.
- Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, Yokoo M, Ide M, Hisatomi T, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. *Ann Oncol*. 2009;20:2013–7.

モニタリングによる B 型肝炎再活性化の予防

楠 本 茂 田 中 靖 人 溝 上 雅 史

日本消化器病学会雑誌
第 107 卷 第 9 号



The Japanese Society of Gastroenterology
Tokyo Japan

今月のテーマ●B型肝炎ウイルス再活性化の問題点とその対策

モニタリングによる B 型肝炎再活性化の予防

楠本 茂¹⁾ 田中靖人²⁾ 溝上雅史³⁾

要旨: がん化学療法・免疫抑制療法にともなう B 型肝炎対策ガイドラインが厚生労働省研究班によって 2009 年 1 月に発表された。スクリーニング検査における HBs 抗原に加えて、HBc 抗体および HBs 抗体の測定は必要不可欠である。いずれか陽性の場合には HBV-DNA 定量検査を行うことによって B 型肝炎再活性化リスクを判断する。HBs 抗原陽性例および HBs 抗原陰性ハイリスク群の臨床経過の違いを理解し、抗ウイルス薬予防投与 (prophylaxis) および HBV-DNA モニタリングによる早期発見・早期治療 (preemptive therapy) の対策法を行うことが重要である。

索引用語: HBV, 再活性化, HBV-DNA モニタリング, preemptive therapy

はじめに

B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化は、がん化学療法・免疫抑制療法を行う患者において問題となり、一部の症例においては劇症肝炎に至り、致命的な経過をたどることが報告されている。従来、HBs 抗原陽性例において多数報告されてきたが、最近、リツキシマブをはじめとする新規分子標的治療薬の導入によって HBs 抗原陰性例からの再活性化が報告されるようになってきた^{1)~3)}。

2009 年 1 月、厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法にともなう B 型肝炎対策ガイドラインが発表された³⁾。HBs 抗原陽性例に対する免疫抑制・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とされた。一方、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、化学療法中および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対策が明記された。

本稿では、HBs 抗原陰性例を中心に、B 型肝炎再活性化の臨床経過、リスク因子および予後について現時点でのエビデンスをまとめ、HBV-DNA モニタリングによる対策のポイントを論じたい。

1 B 型肝炎の自然経過と B 型肝炎再活性化の臨床経過

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 も検出感度以下となる。なんらかの介入がない限り、通常この状態は維持され、HBV-DNA の増幅は認めないため、“既往感染”または“治癒”したと判断される。

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

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学 2) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医学 (ウイルス学) 3) 独立行政法人国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター

Preemptive therapy for HBV reactivation by serial HBV-DNA monitoring
Shigeru KUSUMOTO¹⁾, Yasuhito TANAKA²⁾ and Masashi MIZOKAMI³⁾

1) Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 2) Department of Virology and Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 3) The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine

Corresponding author: 楠本 茂 (skusumot@med.nagoya-cu.ac.jp)

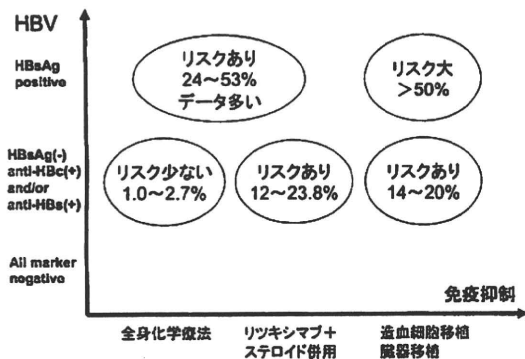


Figure 1. B型肝炎再活性化のリスク分類.

量ながら存在し⁹⁾。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ともない、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。

これまでの報告をまとめると、がん化学療法・免疫抑制療法後のB型肝炎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⁴⁾。

①多くはがん化学療法・免疫抑制療法が終了したのちに肝炎が発症する。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、がん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、血中にHBV-DNAの増加が認められる。

③HBs抗原陽性例に加えて、HBs抗原陰性例の一部(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)においてもB型肝炎再活性化がおりうる。

II B型肝炎再活性化のリスク分類と関連するリスク因子

慢性B型肝炎と同様、B型肝炎再活性化の病態生理は、HBVの増殖と宿主の免疫応答のバランスに依存していると考えられる。すなわち、がん化学療法前のHBV感染状態およびがん化学療法による免疫抑制が再活性化の重要なリスク因子となる。前者においては、HBV関連血清マーカーであるHBs抗原、HBe抗原、HBc抗体およびHBs抗体の有無、HBV-DNA量が重要とされている^{3)7)~10)}。後者においては、ステロイド併用化学

療法、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法、造血幹細胞療法(同種>自家)、臓器移植などが挙げられている^{2)3)11)~13)}。

これらの報告をもとに、B型肝炎再活性化のリスクを分類した⁴⁾(Figure 1)。なお、生体肝移植の設定は、今回のリスク分類からは割愛させていただいた。

III B型肝炎再活性化に関連する、注目すべきリスク因子

HBs抗原陰性例からの再活性化に関連するリスク因子としてリツキシマブ+ステロイド併用化学療法が重要であることが報告されている。Huiらはがん化学療法を施行した、244例のHBs抗原陰性悪性リンパ腫における再活性化リスクファクターとして、多変量解析でリツキシマブ+ステロイド併用化学療法が重要であることを示した²⁾。また、Yeoらは、CHOP-likeあるいはR-CHOP-likeを施行した、80例のHBs抗原陰性悪性リンパ腫における再活性化リスクファクターとして、男性、診断時anti-HBsの陰性、リツキシマブ併用であることを報告している³⁾。

既往感染例におけるB型肝炎再活性化例の臨床経過の特徴として、中和抗体であるanti-HBsの低下が報告されており、リツキシマブ併用化学療法や造血細胞移植療法例で報告されている¹¹⁾⁴⁾。

造血幹細胞移植には自家および同種移植があるが、いずれにおいても免疫の再構築がおこるため、B型肝炎再活性化との関連が数多く報告されてきた^{12)13)15)~17)}。特に、急性・慢性GVHDの発症やその治療薬であるステロイドや免疫抑制剤の併用する同種造血幹細胞移植例では免疫の再構築が遅延することがあり、移植後数年経過してもB型肝炎再活性化がおこることに留意する必要がある¹⁸⁾¹⁹⁾。

また、HBs抗原陰性例の再活性化例においては、がん化学療法前において、血液中にHBV-DNAが検出される状態(occult infection: 潜伏感染例)が報告されており、HBs抗原陽性例と同様、再活性化リスクは高いと考えられる⁴⁾。一般にoccult infection例においては、HBc抗体陽

性 and/or HBs 抗体陽性であり、スクリーニング検査時にいずれかのマーカーが陽性であった場合に HBV-DNA を測定することによって occult infection の同定は可能である。

HBV は約 3215 塩基からなり、その 8% の違いによって、10 の遺伝子型 (A~J) が規定されているが、欧米は A と D、アジアは B と C、東アフリカは A と D、西アフリカは E、北アフリカは D、南米は F、中米は H と地域により genotype が異なっていること、世界各地の臨床像が異なることに genotype が関与していることを明らかにしてきた^{20,21)}が、再活性化においても genotype の違いが関連することが報告されつつある。本邦およびヨーロッパからの報告では、genotype non-A、特に genotype B が再活性化に関連することが示されている^{22,23)}。また、劇症肝炎に関連するウイルス変異として precore, core promotor 領域の変異が知られているが²⁴⁾、この変異はウイルス増殖に加えて、B 型肝炎再活性化にも関連する可能性が報告されている²⁵⁾。

IV HBs 抗原陽性例における再活性化

HBs 抗原陽性例は従来より再活性化ハイリスク群と認識されており、ステロイド併用を避けることや抗ウイルス薬の予防投与が一般的な考えであった。

HBs 抗原陽性例にがん化学療法を施行した場合、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) の症例が再活性化し、肝炎に至ったと報告した²⁶⁾。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 B 型肝炎再活性化し、肝炎に至ったと報告した²⁶⁾。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割りつけ、全身化学療法を施行したところ、予防投与群では再活性化は 0% であったのに対して、非予防投与群では 8 例 (53%) において再活性化がおこることを報告した⁷⁾。

また、症例報告レベルではあるが、自己免疫疾患である関節リウマチや多発性筋炎、パーチェッ

ト病、強直性脊椎炎などの治療中に、比較的弱い免疫抑制剤であるメソトレキセートやシクロスポリンおよび少量ステロイド療法中の B 型肝炎再活性化が報告されている²⁷⁾。さらに、抗 TNF 製剤であるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ治療中の B 型肝炎再活性化の報告がある^{27,28)}。これらの新規分子標的治療薬の登場により自己免疫疾患のコントロールは著明に改善したが、長期間の免疫抑制や複数の免疫抑制剤併用を行う症例の増加にともない、B 型肝炎再活性化のリスクが上昇する可能性が考えられる。

V HBs 抗原陰性例における再活性化

HBs 抗原陰性例における再活性化の報告は、臓器移植や造血幹細胞移植例など一部の症例に限定されており、通常のがん化学療法においては、HBs 抗原陰性例は B 型肝炎再活性化ハイリスク群とは認識されてこなかった。前述した Lok らの報告では、がん化学療法を施行した、HBs 抗原陰性例における再活性化は 2.7% (2 of 72) であり、HBs 抗原陽性例の 48% (13 of 27) に比較して低い頻度であった²⁶⁾。

しかしながら、リツキシマブの登場後、2001 年の Dervite らによる報告¹⁾をはじめとして、HBs 抗原陰性悪性リンパ腫例における B 型肝炎再活性化の報告が散発的にな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 例に全身化学療法を施行し、再活性化による肝炎を 8 例 (3.3%) に認め、8 例全例で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性であったと報告した²⁾。また、そのコホートにおける再活性化の頻度は、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法例では 12.2% (6 of 49) であるのに対し、それ以外の併用化学療法例では 1.0% (2 of 195) であり、多変量解析によってリツキシマブ+ステロイド併用化学療法が HBs 抗原陰性例におけるリスクファクターであることを初めて証明した。また、保存血清による解析では、HBV-DNA の上昇が肝炎に先行しており、平均 18.5 週 (range, 12~28) であった²⁾。

2009 年、Yeo らは 80 例の HBs 抗原陰性悪性リンパ腫 (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫

と診断された連続症例)に対し、全身化学療法(リツキシマブ+CHOP:エンドキサン, アドリアシン, オンコビン, プレドニゾロンあるいはCHOP-like)を施行し、5例(6.25%)が再活性化したことを報告した³⁾。再活性化した5例全例が治療前HBc抗体陽性かつHBs抗体陰性であり、リツキシマブ+CHOP施行例であった。再活性化した4例に対し、抗ウイルス薬(ラミブジン)が投与されたが、1例は肝炎にて死亡した。リツキシマブ+CHOP施行例かつHBc抗体陽性例に限ると、21例中5例(23.8%)において再活性化したことになる。

本邦においては、全薬工業社内資料⁴⁾によると、2001年9月から2008年5月までの6年8カ月間に、リツキシマブ投与例における重篤なB型肝炎発症は111例収集されており、そのうち50例がHBs抗原陰性例からの発症であり、その要約を以下に示す。

① HBs抗原陰性例からの発症は50例であり、大半がHBc抗体あるいはHBs抗体が未測定もしくは情報が無い例であったが、HBc抗体が測定されていた11例は全例陽性であった。また、HBs抗体が測定されていた11例においては、4例が陽性、7例が陰性であった。

② CHOPなどステロイド併用レジメンでの発症は40例であり、CHO(P)ヤクラドリピンなどステロイドを含まないレジメンで4例、自家末梢血幹細胞移植療法で3例が発症していた。

③ 劇症肝炎に至ったのは50例中20例(40.0%)、死亡は50例中25例(50.0%)であった。劇症肝炎に至った20例のうち、回復したのは1例のみで、極めて予後不良であった。一方、HBs抗原陽性47例での劇症肝炎割合、死亡割合はそれぞれ21.3%、27.7%であり、HBs抗原陽性例と比較し、HBs抗原陰性例は予後不良であった。

④ HBs抗原陰性例において、リツキシマブもしくは化学療法最終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。HBs抗原陰性例の大半は化学療法完了後の肝炎発症であった。

また、HBs抗原陰性例においても同様、症例報告レベルではあるが、抗TNF製剤であるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ治療中の関節リウマチ症例においてB型肝炎再活性化の報告がある²⁹⁾³⁰⁾。

VI HBs抗原陰性ハイリスク群(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)の頻度

名古屋市立大学病院受診患者の輸血前検査データによると、2005~2006年の2年間3874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⁴⁾。

また、海外からの報告では、大半が単施設のデータであるが、HBs抗原およびHBc抗体陽性の頻度はそれぞれアメリカ³¹⁾:0.1%・4.6%、イタリア²⁹⁾³¹⁾:2.7~5.1%・17.6~36.2%、シンガポール³²⁾:7.2%・34.3%、香港²⁹⁾:23.1%・44.2~62.0%、中国³⁶⁾:15.6%・20.1%であった。

本邦においては、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B型肝炎再活性化対策を講じる必要がある。また、HBV感染率は各国あるいは地域によって大きく異なることに留意する必要がある。

がん化学療法および免疫抑制療法開始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抗体の測定が重要であり、いずれか陽性の場合にはHBV-DNA定量検査を追加し、B型肝炎再活性化リスクを判断する⁵⁾。ただし、すでに初回治療が施行されている場合には、がん化学療法・免疫抑制療法によって抗体価が低下し、既往感染と判別できない例が存在することに留意する必要がある。

これまでの報告をもとに、B型肝炎再活性化におけるHBs抗原陽性および陰性例における臨床経過の特徴をまとめた(Table 1)。

VII がん化学療法・免疫抑制療法中のB型肝炎再活性化対策

再活性化によるB型肝炎発症後に、抗ウイルス薬を投与した場合には対策として十分でない可能性がある。Yeoらは、32例のB型肝炎再活性化に対し、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(69%)は

Table 1. B型肝炎再活性化におけるHBs抗原陽性および陰性例における臨床経過の特徴

B型肝炎再活性化	HBs抗原陽性	HBs抗原陰性ハイリスク群 (HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)
HBV血清マーカー陽性頻度	Japan (Nagoya) : 1.5% USA (MDACC) : 0.1% Italy : 2.7 ~ 5.1% Hong Kong : 23.1%	Japan : 23.2% USA : 4.6% Italy : 17.6 ~ 36.2% Hong Kong : 44.2 ~ 62.0%
診断	HBV-DNA の 10 倍以上の上昇	HBs 抗原の陽転化 HBV-DNA の陽性化
B型肝炎再活性化の発症頻度	全身化学療法 : 20 ~ 50% リツキシマブ併用 : 80% 造血細胞移植 : > 50%	リツキシマブ+ステロイド併用 : 12.2 ~ 23.8% 抗 TNF 製剤 : 不明
治療前リスク因子	HBV-DNA 量 HBe 抗原 肝硬変・肝臓の合併	Anti-HBs 陰性
時期	・多くは化学療法終了後であるが、治療開始早期の再活性化もしばしば。 ・リツキシマブ併用下では早期(50%が1コース目)の再活性化。	・大半はがん化学療法後半から終了後の肝炎発症である。 ・最終がん化学療法と肝炎発症までの期間中央値は2カ月である(全業工業社内資料より)。 ・リツキシマブ併用化学療法例においては、最も遅く発症した例は1年である(全業工業社内資料では8.5カ月)。 ・造血幹細胞移植例では、移植後数年経過してからの発症例もある(免疫の再構築)。
先行するHBV-DNA上昇	・定まったパターンはなく、肝炎発症時にはHBV-DNA量のピークは過ぎていることもある。	・肝炎に先行するHBV-DNAの上昇は18.5週(range 12 ~ 28)

がん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²⁵⁾。また、本邦においても通常の急性B型肝炎と比較して、B型肝炎再活性化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²⁷⁾。

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開始する必要がある。

現時点での対策の選択肢として、①抗ウイルス薬の予防投与 (prophylaxis)、②肝炎に先行するHBV-DNA上昇をモニタリングし、陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する“preemptive therapy”が考えられる。

2009年1月、厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法にともなうB型肝炎対策ガイドラインが発表された⁵⁾。詳細はガイドラインに譲るが、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。一方、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、化学療法中および化学療法終了後少なくとも1年間) を行い、肝炎に先行するHBV-DNAの上昇を捉えて、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する。

VIII HBs抗原陰性ハイリスク群に対するHBV-DNAモニタリング

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おり、HBV-DNAモニタリングの頻度や期間に関し、質の高いエビデンスは十分ではない。

前述したHuiらの報告²⁾では再活性化肝炎・肝障害が生じる前に平均18.5週 (range, 12~28) 先行してHBV-DNAの上昇を認め、高感度real-time detection PCRによるHBV-DNA定量の重要性が示されている。すなわち、HBV-DNAモ

ニタリングにより、肝炎に至る前の段階で早期に抗ウイルス薬を投与する“preemptive therapy”の対策を行うことによって、肝炎発症を防ぐことが可能であることが示唆された。

この場合の“preemptive therapy”とは、ウイルス血症の状態（感染状態）にはあるものの、ウイルスによる肝炎は発症していない段階で、抗ウイルス薬の投与を行う治療戦略である。他領域に学ぶと、造血幹細胞移植療法においては、サイトメガロウイルス（CMV）感染症による肺炎、腸炎、網膜炎などが合併症のひとつであるが、先行するCMV抗原血症やCMV-DNA上昇をとらえ、早期に抗ウイルス薬を投与することにより、重篤なCMV感染症は激減している³⁸⁾。

すなわち、HBs抗原陰性例における再活性化例においては、全例HBV-DNA上昇が肝炎発症に先行し、平均18.5週、最短で12週（3カ月）先行することが報告されていることから、マージンをとって1カ月おきのHBV-DNA定量検査を行う（HBV-DNAモニタリングする）ことにより、先行するHBV-DNA上昇をもれなくとらえることが期待できると考えられる。

一方、HBV-DNAモニタリングの期間については、本邦におけるHBs抗原陰性50例（全薬工業社内資料）のデータでは、リツキシマブもしくは化学療法最終から肝炎発症までの期間中央値は約2カ月であり、早期再燃例は化学療法終了後1カ月以内が5例認め、遅発例としては8.5カ月が最長であった⁴⁾。Yeoらの報告でも再活性化5例中1例は治療後半、残りの4例は治療終了後の発症で、遅発例は化学療法終了後170日であった³⁾。その他、これまでのHBs抗原陰性例からの再活性化例で遅発例は化学療法終了後1年が最長であった³⁹⁾⁴⁰⁾。以上より、治療中および治療後少なくとも1年間のモニタリング期間が妥当であると判断されている。

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

リングの有効性を検証するための多施設共同臨床研究が進行中である（C-SHOT0802：UMIN 000001299）。

最近、FukushimaらはHBs抗原陰性/HBc抗体陽性の悪性リンパ腫24例を対象とし、前方視的コホート研究の結果を報告した⁴¹⁾。2005年1月から2008年5月までに佐賀大学病院にて診療した、未治療例あるいは再発例のHBs抗原陰性かつHBc抗体陽性の悪性リンパ腫24例に対し、月1回のHBs抗原検査および3カ月に1回のHBV-DNA定量検査（カットオフ：2.6log copies/mL）をモニタリングし、1例（4.2%）において再活性化を認めた。再活性化例の臨床経過は、R-THP-COP6コース施行後、急性骨髄性白血病を発症し、全身化学療法を施行した後にHBV-DNAが上昇した。HBV-DNA定量値は2.8log copies/mLであり、HBs抗原は陰性で肝障害を認めない早期に抗ウイルス薬（エンテカビル）の治療介入が開始された。調べた範囲内では、HBV-DNAモニタリングによる前方視的コホート研究としては世界ではじめての臨床試験であり、単施設での限られた症例数ではあるが、HBV-DNAモニタリングによる早期診断・早期治療の可能性を示した。

また、ごく最近、Yoshidaらにより、HBs抗原陰性ハイリスク群の骨髄腫例において、自家末梢血幹細胞移植後のHBV-DNAモニタリング（月1回）によって早期診断、早期治療が可能であった症例報告がなされた⁴²⁾。なお、造血幹細胞移植例においては免疫の再構築の影響により移植後数年経過してからのB型肝炎再活性化が報告されており、長期間のモニタリングの必要性について検討する余地がある。また、がん化学療法よりも長期間の免疫抑制療法を行う臓器移植や自己免疫疾患の領域においては、B型肝炎再活性化の臨床経過や予後についてのデータが乏しく、今後の臨床データの集積が必要である。

また、HBs抗原陰性例の再活性化の大半がHBc抗体陽性例であるが、HBc抗体陰性/HBs抗体陽性（HBs抗体単独陽性）例からの再活性化が報告²⁾されていることからHBc抗体のみによる既往

感染の判断には注意が必要である。この点については HBV ワクチン接種歴の有無とあわせて判断することが重要である。

おわりに

がん化学療法・免疫抑制療法による B 型肝炎再活性化の臨床経過は HBs 抗原陽性および陰性例で異なることを強調しておきたい。

現時点において、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応はない。

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。

文 献

- 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* 344: 68-69: 2001
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al: Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 90: 13-23: 2009
- 5) 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* 50: 38-42: 2009
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al: High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 99: 2324-2330: 2002
- 11) 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
- 12) Dhédin 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
- 13) 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
- 14) Yoshida T, Kusumoto S, Inagaki A, et al: Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma: two case reports. *Int J Hematol* 91: 844-849: 2010
- 15) 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
- 16) Sakamaki H, Sato Y, Mori SI, et al: Hepatitis B virus reactivation in a patient with chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 74: 342-346: 2001
- 17) 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

- 18) Matsue K, Aoki T, Odawara J, et al: High risk of hepatitis B-virus reactivation after hematopoietic cell transplantation in hepatitis B core antibody-positive patients. *Eur J Haematol* 83: 357-364: 2009
- 19) Oshima K, Sato M, Okuda S, et al: Reverse seroconversion of hepatitis B virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease. *Hematology* 14: 73-75: 2009
- 20) Miyakawa Y, Mizokami M: Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirolgy* 46: 329-338: 2003
- 21) Tanaka Y, Hasegawa I, Kato T, et al: A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *Hepatology* 40: 747-755: 2004
- 22) 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* 47: e52-e56: 2008
- 23) Borentain P, Colson P, Coso D, et al: Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat* 2009 (Epub ahead of print)
- 24) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al: Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 324: 1699-1704: 1991
- 25) 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
- 26) 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
- 27) Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D: Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 65: 983-989: 2006
- 28) Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al: Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 53: 1363-1365: 2004
- 29) Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al: Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int* 28: 718-720: 2008
- 30) Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, et al: Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver Int* 30: 1241-1242: 2010
- 31) Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, et al: Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 26: 4557-4562: 2008
- 32) Bedognetti D, Zoppoli G, Sertoli MR, et al: Relevance of HBV/HBcAb screening in lymphoma patients treated in the Rituximab era. *Int J Hematol* 91: 342-344: author reply 345-346: 2010
- 33) Francisci D, Falcinelli F, Schiaroli E, et al: Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy. *Infection* 38: 58-61: 2010
- 34) Targhetta C, Cabras MG, Mamusa AM, et al: Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. *Haematologica* 93: 951-952: 2008
- 35) Koo YX, Tan DS, Tan IB, et al: Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer* 116: 115-121: 2010
- 36) Ji D, Cao J, Hong X, et al: Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/HBcAb-positive: a multi-center retrospective study. *Eur J Haematol* 85: 243-250: 2010
- 37) Umemura T, Kiyosawa K: Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 45: 747-748: 2006
- 38) Broers AE, van Der Holt R, et al: Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood* 95: 2240-2245: 2000
- 39) Garcia-Rodriguez MJ, Canales MA, Hernandez-Maraver D, et al: Late reactivation of resolved hepatitis B virus infection: an increasing complication post rituximab-based regimens treatment? *Am J Hematol* 83: 673-675: 2008
- 40) Zoppoli G, Bruzzone B, Caligiuri P, et al: From a medical mistake to a clinical warning: the case of HBV mutant virus reactivation in haematological

- patients. Br J Haematol 144 : 969-970 : 2009
- 41) Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, et al : Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. Ann Oncol 20 : 2013-2017 : 2009
-

〔論文受領. 平成 22 年 6 月 16 日〕
〔受理. 平成 22 年 6 月 19 日〕

6

Rituximab 治療時の B 型肝炎ウイルス
の再活性化

従来、悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化例の大半は、HBs 抗原陽性例であったが、rituximab が臨床導入されて以降、HBs 抗原陰性例においても HBV 再活性化例が報告され、リスク分類の見直しや対策法の確立が必要とされている。本稿では HBs 抗原陽性および陰性例における HBV 再活性化への対策について概説する。

1 Rituximab 治療中の HBV 再活性化の頻度とリスク

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¹⁻³⁾。

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⁴⁾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 が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 HBe 抗体または HBs 抗体陽性であることを報告した⁵⁾。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 HBV 再活性化のリスクファクターであることが示された。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⁶⁾。再活性化した 5 例とも R-CHOP 療法を受けており、治療前の HBe 抗体は全例で陽性であった。このコホートにおける HBe 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。

2 本邦における HBs 抗原陽性および HBs 抗原陰性ハイリスク群:

治療前のスクリーニング検査としての HBs 抗原、HBe 抗体および HBs 抗体

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 %、HBe 抗体 (および/) または HBs 抗体陽性例は約 23 % であった⁷⁾。すなわち、HBs 抗原陰性かつ HBe 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。

3 HBV 再活性化による肝炎への対策

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³⁾。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、1) 抗ウイルス薬の予防投与、2) 肝炎に先行する HBV-DNA の上昇をとらえ (HBV-DNA モニタリング)、抗ウイルス薬を投与する “preemptive therapy” がある。

4 HBs 抗原陽性例：抗ウイルス薬の予防投与が原則

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うことが原則である⁸⁾。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、エンテカビル (バラクルード) を使用する⁹⁾。

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。当院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 カ月間を目安として予防投与を行っている⁷⁾。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。

5 HBs 抗原陰性ハイリスク例： HBV-DNA モニタリングによる臨床試験の必要性

前述した Hui らの報告⁵⁾ 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 (range 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 (range 12～28 週) であった。また、本邦での 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 カ月であり、遅発例としては 8.5 カ月が最長であった⁷⁾。

すなわち、HBV-DNA は肝炎に先行して上昇し、上昇後 2～3 カ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 $10^{2.1}$ 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。

最近、厚生労働省研究班にて作成された免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策レコメンデーション¹⁰⁾ においても、HBs 抗原陰性ハイリスク例に対しては、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” による対策を示しており、全身化学療法中および治療後少なくとも 1 年間は “1 カ月に 1 回” の頻度で HBV-DNA を測定することとなっている。

しかしこれら HBV-DNA モニタリングにおける測定頻度や期間に関するデータはまだ十分と

はいえ、よくデザインされた前方視的臨床試験が必要である。

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応はない。

■文献

- 1) 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.
- 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, 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*. 2004; 22: 927 - 34.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 519 - 28.
- 9) 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.
- 10) 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〉

HBs 抗体陽性の B 細胞型悪性リンパ腫。 リツキシマブの投与はどのように？

がん化学療法中の B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化は以前から知られていたが、その大半は HBs 抗原陽性例からの報告であった。一方、悪性リンパ腫の治療にリツキシマブが導入されて以降、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。再活性化による肝炎・肝障害は、急性 B 型肝炎と比較して劇症化しやすく、劇症化した場合には高率に死に至る合併症であるため、あらかじめリスクを評価し、対策を講じる必要がある。

Q1 がん化学療法による HBV 再活性化とはどのようなものか？

A HBV は、急性 B 型肝炎の発症から数週～数年が経過し、中和抗体である 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¹⁾。そのために HBV 曝露歴のある患者では、がん化学療法による免疫抑制により HBV が再増殖・再活性化するリスクがあることを理解することが重要である。がん化学療法後の HBV 再活性化の臨床経過の特徴をまとめると以下の 3 点があげられる²⁾。

- 1) 多くは化学療法終了後に肝炎が発症する。これは、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って肝炎が再燃するためである。ただし、治療前ウイルス量が多い 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、血液中 HBV-DNA の増加がみられる。
- 3) HBs 抗原陽性例に加えて、HBs 抗原陰性例の一部 (HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性) においても HBV 再活性化がみられる。

Q2 HBV 再活性化のリスクはどのように分類できるか？

A HBV 再活性化のリスクは、治療前の HBV 感染状態 (ウイルス因子) と治療に伴う宿主の免疫抑制状態 (ホスト因子) によって異なることを理解することが重要である。ウイルス側のリスク因子としては、HBs 抗原、HBe 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体などの血清マーカーに加えて、HBV-DNA 量や genotype などがあり、免疫抑制に関連するホスト側のリスク因子としては、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、悪性リンパ腫などが報告されてきた。最近になり、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法が HBs 抗原陰性悪性リンパ腫例における HBV 再活性化のリスクファクターであることが報告された^{3,4)}。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 再活性化のリスク分類をまとめた (図 1)²⁾。

Q3 HBV 再活性化対策を講じるうえで、治療前スクリーニング検査は何か必要か？

A 2009 年 1 月に発表された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