<症例報告>

リツキシマブ投与終了 10 カ月後に発症した HBV 再活性化 de novo 肝炎の 1 例

一箭 珠貴^{1)2)*} 姜 貞憲²⁾ 松居 剛志²⁾ 辻 邦彦²⁾ 真口 宏介²⁾
上林 実¹⁾ 安藤 精章³⁾ 瀧山 晃弘⁴⁾⁵⁾ 篠原 敏也⁴⁾

要旨：症例は 62 歳女性。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して 2006 年 8 月からリツキシマブ併用化学療法を開始した。その後リツキシマブ単独維持療法へ移行し 2008 年 11 月最終投与し、経過観察としていた。2009 年 9 月頃から肝機能異常を認め、11 月に当センターへ入院となる。HBs 抗原は化学療法前陰性、入院時陽性を示し、原疾患治療歴、HBV 感染の濃厚な家族歴を有することから HBV 再活性化による肝炎を疑い、エンテカビル(entecavir, 以下 ETV)を投与した。肝機能は改善傾向を示し全身状態も良好なため、入院第 12 病日に退院した。入院中、2002 年 6 月献血時の HBc 抗体陽性が判明し、HBV 再活性化 de novo 肝炎と最終診断した。本例は、リツキシマブ併用化学療法最終日から肝障害発症までの期間が 10 カ月と比較的遅く発症し、また HBV 感染指標の推移を観察することができた興味深い一例と考え報告した。

索引用語： hepatitis B virus (HBV) reactivation rituximab lymphoma
de novo hepatitis

はじめに

B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, 以下 HBV) 再活性化による de novo 肝炎は、HBV 感染既往を背景とし、悪性腫瘍ないし自己免疫性疾患に対する化学療法又は免疫抑制剤の投与中、あるいは投与後に発症することが知られている^{1)~3)}。本疾患は、その劇症化率が高いうえに、ひとたび劇症化した症例は全例が死亡したと報告され、近年にわかに注目されている^{4)~6)}。しかし、de novo 肝炎の病態には HBV 動態をはじめ未だ不明な点が多く、原疾患治療終了後の HBV 再活性化における至適な観察期間についても不明である。

著者らは、血液悪性腫瘍に対し Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone (R-CHOP) 療法を施行終了後、10 カ月経過し発症した HBV 再活性化関

連急性肝障害の 1 例を経験したので、臨床的検討を加え報告する。

症 例

62 歳、女性。

主訴：なし。

現病歴：2000 年以降の年一度の健診で肝障害を指摘されたことはない。2006 年 8 月、当院血液内科でびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Stage IIIA) と診断し、R-CHOP (375 mg/m² 週 1 回を 4 週 1 コース) を 8 コース施行、その後 2007 年 5 月からリツキシマブ単独維持療法 (550 mg/回、週 1 回を 4 週間、半年毎) を 4 コース施行し、2008 年 11 月 20 日を投与最終日とし終了した。その後も経過観察しているがリンパ腫は寛解を維持している。R-CHOP 治療開始前の血液検査結果を Table 1 に示す。治療開始前 HBc 抗体 (Ab) は未検査であるが、HBs 抗原 (Ag)、HBs 抗体はともに陰性であった。

肝機能検査は化学療法中及び終了後も毎月施行され 2009 年 7 月 31 日まで正常範囲内であったが、2009 年 9 月 1 日 AST 49 U/L、ALT 65 U/L、10 月 AST 58 U/L、ALT 81 U/L と漸増傾向を認め (Table 2)、11 月 6

- 1) 北見赤十字病院消化器内科
- 2) 手稲溪仁会病院消化器病センター
- 3) 手稲溪仁会病院血液内科
- 4) 手稲溪仁会病院病理部
- 5) 北海道大学大学院医学研究科病理学講座腫瘍病理学分野

*Corresponding author: tamaki_ichiya@yahoo.co.jp
<受付日2012年11月6日><採択日2013年1月15日>

Table 1 Laboratory data before R-CHOP therapy in August 2006

WBC	6950 / μ l	Total protein	7.3 g/dl	FBS	148 mg/dl
Neu	67.0 %	Albumin	4.2 g/dl	HbA1c	5.5 %
Eosino	2.0 %	ALP	200 U/L	Total cholesterol	229 mg/dl
Baso	2.0 %	AST	16 U/L	HDL cholesterol	55 mg/dl
Mono	7.0 %	ALT	23 U/L	LDL cholesterol	160 mg/dl
Lympho	22.0 %	LDH	186 U/L	Triglyceride	71 mg/dl
RBC	527 $\times 10^4$ / μ l	γ GTP	10 U/L		
Hb	11.5 g/dl	Cholin esterase	5292 U/L	HBsAg ¹⁾	0.01 U/ml
Plt	29.3 $\times 10^4$ / μ l	Total bilirubin	3.3 mg/dl	HBsAb ¹⁾	<9.9 mU/ml
		BUN	9.4 mg/dl	Anti HCV	0.042
PT	94.0 %	Cr	0.57 mg/dl		
PT-INR	1.04	CRP	0.85 mg/dl		
APTT	29.9 sec	IgG	1077 mg/dl		
fibrinogen	430 mg/dl				
FDP	<5 μ g/ml				

¹⁾chemiluminescent immunoassay**Table 2** Laboratory data before the diagnosis of HBV reactivation

Date (year/month/day)	AST (U/L)	ALT (U/L)	g-GTP (U/L)	Total bilirubin (mg/dl)
2007/10/19	21	25	15	0.5
2008/3/28	31	41	15	0.5
2008/10/3	32	43	20	0.6
2008/11/27	27	32	19	0.8
2008/12/16	27	28	20	0.4
2009/1/20	27	34	18	0.4
2009/2/24	25	30	16	0.5
2009/3/24	29	34	21	0.5
2009/4/21	31	42	18	0.6
2009/5/26	30	41	16	0.6
2009/6/30	31	40	18	0.5
2009/7/31	33	42	21	0.5
2009/9/1	49	65	20	0.5
2009/10/6	58	81	23	0.7

日 AST 742 U/L, ALT 1354 U/L (Fig. 1) と増加したため当院血液内科から当センターへ紹介となり, 精査加療目的で入院した.

既往歴: 特記すべきことなし.

内服: なし.

家族歴: 父が成因不明肝細胞癌で死亡, 同胞 6 名中, 2 名は HBV 陽性肝細胞癌, 2 名は慢性 HBV キャリアであった.

生活歴: 飲酒歴なし. 20 歳代, 40 歳代にそれぞれ献

血歴あり. 最近 1 年間の性的交渉はなし. 悪性リンパ腫治療期間を含め輸血歴を認めず. 海外渡航歴, 刺青なし.

入院時現症: 身長 155 cm, 体重 55 kg, 体温 36.6 度, 血圧 152/100 mmHg, 脈拍 92/分, 整. 意識は清明. 眼球結膜に黄染なく, 表在リンパ節は触知せず. 腹部は平坦, 軟, 圧痛なく, 肝脾触知せず. 四肢浮腫なし, 神経学的異常なし.

入院時血液検査所見 (Table 3): AST 742 U/L, ALT

Fig. 1 Clinical course after admission

1354 U/L とトランスアミナーゼの上昇を認めた。HBV マーカーでは、HBs 抗原/抗体 5822/<9.9 U/ml, HBc 抗原/抗体 陽性/陰性, HBc 抗体 4.86 U/ml, IgM HBc 抗体 26.9 (以上 CLEIA 法) であり, HBV DNA 8.6 log C/ml (リアルタイム PCR 法), HB core 関連 (cr) 抗原 7 log U/ml 以上, HBV DNA genotype C, HBV pre core 領域 (nt 1894) は wild, basal core promoter 領域 (nt 1972, 1974) Mutant であった。HAV, HCV, HEV, EBV, サイトメガロウイルスの急性感染指標, ANA, AMA は何れも陰性であった。

腹部 US・腹部 CT: 肝腫大, 脾腫なし。特記すべき所見を認めず。

経過: 3 年 3 カ月前の悪性リンパ腫治療導入時の HBs 抗原が陰性であったが, 入院時の血液検査にて HBs 抗原陽性であり, 他の成因が概ね除外されことから, HBV 感染による肝障害の可能性を疑った。さらに, 輸

血や性行為感染などによる HBV 水平感染の可能性は極めて低く, 一方, HBV 感染の濃厚な家族歴を有し, 原疾患に対する化学療法前の HBsAg 陰性という結果から, R-CHOP 療法による HBV 再活性化に起因する de novo 肝炎の可能性が高いと考えた。以上の臨床的判断を根拠に入院当日から ETV 投与を開始した。

その後, 詳細な病歴聴取と調査により 2002 年 6 月の献血の際に, HBc 抗体陽性を指摘されていることが判明した。北海道赤十字血液センターに依頼し, 当時の保存血清に対する検討を進めたことにより (Table 4), HBs 抗原, HBs 抗体がともに陰性かつ HBc 抗体陽性であることを確認した。以上より, HBV 感染既往を背景とし, R-CHOP 療法により発症した HBV 再活性化 de novo 肝炎と最終的に診断した。

入院後の臨床経過を Fig. 1 に示す。入院翌日の血液検査にて, AST 653 IU/L, ALT 1221 IU/L と低下し, そ

Table 3 Laboratory data on the HBV reactivation in 6th November 2009

WBC	4230 / μ l	Total protein	5.9 g/dl	HBsAg ¹⁾	5822 IU/ml
Neu	59.6 %	Albumin	3.7 g/dl	HBsAb ¹⁾	<9.9 mU/ml
Eosino	1.9 %	ALP	594 U/L	HBeAg ¹⁾	518.3
Baso	0.9 %	AST	742 U/L	HBeAb ¹⁾	0.1 %
Mono	6.9 %	ALT	1354 U/L	HBc IgM ¹⁾	26.9
Lympho	30.7 %	LDH	460 U/L	HBc Ab ¹⁾	4.86
RBC	446 $\times$ 10 ⁴ / μ l	γ GTP	282 U/L	HBV core related Ag	8.1 log U/ml
Hb	13.7 g/dl	Total bilirubin	1.3 mg/dl	HBV DNA ²⁾	8.6 log copies/ml
Plt	20.8 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Total cholesterol	165 mg/dl	HBV DNA genotype	C
		HDL cholesterol	59 mg/dl	PC ^a region, wild	100 %
PT	79.8 %	LDL cholesterol	123 mg/dl	mutant	0 %
PT-INR	1.17	Triglyceride	60 mg/dl	BCP ^b region	Mutant
APTT	33.2 sec	BUN	11.5 g/dl	anti HCV	(-)
Fibrinogen	202 mg/dl	Cr	0.55 mg/dl	HCV RNA	<1.2 Log IU/ml
FDP	<5 μ g/ml	CRP	0.25 mg/dl	HAV IgM	0.3
IgG	865 mg/dl			ANA	< $\times$ 40
IgA	170 mg/dl			AMA	< $\times$ 20
IgM	112 mg/dl			AMA-M2	< $\times$ 5

^a: HBV DNA pre core, ^b: HBV DNA basal core promoter.

¹⁾chemiluminescent immunoassay, ²⁾real time PCR

Table 4 Laboratory data at the blood donation in June 2002

WBC	7100 / μ l	AST	15 U/L	HBsAg	0.89 S/N
RBC	442 $\times$ 10 ⁴ / μ l	ALT	12 U/L	HBsAb	0.0 mIU/mL
Hb	13.1 g/dl	AST	15 U/L	HBeAg	0.65 S/CO
Plt	30.0 $\times$ 10 ⁴ / μ l	ALT	12 U/L	HBeAb	54.43 inhibition%
				HBc IgM	0.06 index
				HBc Ab	97.42 inhibition%
				HBV DNA ¹⁾	0.89 S/N

¹⁾Taqman Screen assay

の後も改善傾向を示した。黄疸，凝固障害を認めず，全身状態も良好であった。Fig. 2 に入院第4病日に施行した肝生検による病理像を示す。肝小葉には中等度の炎症，壊死 (Fig. 2B) を認めた。また，門脈域辺縁に piecemeal necrosis を伴うリンパ球優位の炎症細胞浸潤 (Fig. 2C) と，門脈域相互には bridging fibrosis があり (Fig. 2D)，新犬山分類⁷⁾で A2F2 の所見であった。

HBV 再活性化による de novo 肝炎診断時から観察し得た HBV DNA，HBs 抗原，HBcr 抗原の推移を Fig. 3 に示す。ETV 0.5 mg 投与下で血中 HBV DNA 量は投与前 8.6 log copies/ml から4週後 7.5 log copies/ml，12週後 6.3 log copies/ml と速やかな減衰を示し，さらに HBsAg 量は治療前 3.8 log IU/ml から4週後 3.2 log IU/

ml，8週後 2.2 log IU/ml へと急速な低下を示した。しかし，HBcr 抗原は同じく 8.1 log U/ml から4週後 7.8 log U/ml，12週後 6.9 log U/ml とごく緩徐に漸減し，発症より半年間に 4.1 log U/ml まで低下するもそれ以降はほぼ一定の値で推移した。

なお，症例は入院第12病日に退院し，現在まで外来にて ETV 内服治療中である。

考 察

近年，癌化学療法や免疫抑制療法の進歩に伴い，肝機能正常の HBs 抗原陽性例のみならず，HBs 抗原陰性で HBs 抗体もしくは HBc 抗体陽性の HBV 既感染例においても，HBV が再活性化し肝炎が発症する，“de novo

Fig. 2 Histopathology of the liver biopsy specimen

(A) Low-power view of the liver biopsy specimen (Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$).

(B) High-power view of the parenchyma shows lobular inflammation with occasional apoptotic bodies (Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$).

(C) High-power view of the portal tract shows prominent lymphocytic infiltrates with piecemeal necrosis (Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$).

(D) Reticulin staining demonstrates portal fibrosis with portal-to-portal bridging (Reticulin staining, $\times 100$).

肝炎”が報告されている^{8)~10)}。多くは、リツキシマブなどを併用した化学療法中または終了後の悪性リンパ腫例に発症することが知られているが、化学・免疫抑制療法中および終了後におけるHBV複製やその後の肝炎発症時期に対し一定の見解はなく、再活性化時のHBV感染指標の動態についても明らかではない。

2009年に厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班から、主にrituximabとステロイド併用の化学療法によるde novo肝炎に対して診療ガイドライン¹¹⁾が作成され、治療導入前のHBVスクリーニングおよび核酸アナログの予防投与の指針が示されている。本ガイドラインでは免疫抑制・化学療法終了後は少な

くとも12カ月までのHBV-DNA定量のモニタリングを推奨している。本症例は、血液悪性腫瘍治療後の発症という経緯とHBV感染の濃厚な家族歴からHBV再活性化を当初から強く疑い、2002年の献血歴に対する遡及的調査によりHBs抗原及びHBs抗体陰性、HBc抗体陽性所見を得て、HBV感染既往を証明し、HBV再活性化関連de novo肝炎と診断した。

本症例の抗悪性腫瘍治療最終日からHBV再活性化までの期間についてであるが、原疾患治療開始後のAST、ALTの推移 (Fig. 1, Table 2) からは、軽度の肝障害が出現した2009年9月がde novo肝炎発症時期と考えられ、原疾患に対する治療最終日である2008年11月

Fig. 3 Decreases in HBV markers in sera posterior to entecavir treatment

20 日からは発症までに 10 カ月が経過したことになる。本邦での悪性リンパ腫に対するリツキサン併用化学療法における de novo 肝炎の発症時期に関しては、全薬工業社内資料で報告されている。2001 年 9 月から 2011 年 6 月までに HBs 抗原陰性から発症した de novo 肝炎 87 例の発症時期は、中央値 10 週、平均 12.6 週であった。リンパ腫治療後に、他の疾患に対する少量ステロイド治療がなされ再活性化した可能性が示唆される 19.3 カ月後の発症例も存在する。その他には、医学中央雑誌にて 2012 年 10 月時点で検索した限り、16 カ月後¹²⁾、31 カ月後¹³⁾の報告がある。これらは何れも社内資料ないし学会抄録であり、本症例より遅い発症例であるが原疾患治療終了後から発症までの臨床経過は詳細とはいえない。なお、本邦以外では、スペイン、イタリアでは治療終了 1 年後における発症も報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

このように、化学・免疫抑制療法終了から de novo 肝炎発症までに時間を要する例が存在する背景には、免疫抑制状態で肝内の HBV DNA が増殖しても、HBV 感染肝細胞を捕捉し肝細胞ごと HBV を排除する免疫応答によって肝障害に至るまでに一定の時間経過が必要

であることが推察される。この理由として、リツキシマブ投与期間の延長が再活性化の危険因子のみならず、宿主免疫応答の回復が遷延する傾向があるとする報告¹⁶⁾や、リンパ腫再発例などにより原疾患に対する免疫抑制治療が長期に及ぶことなどの可能性¹³⁾がある。本例でも、Rituximab 維持療法が R-CHOP 後も施行されており、免疫系の再構築の遷延に関与している可能性がある。しかし、前述の本邦報告の 16 カ月後発症例¹²⁾や、海外での 12 カ月後に発症した 2 例¹⁴⁾¹⁵⁾にはそのような治療歴はなく、肝炎発症時期については、さらなる検討を要すると思われる。

また、肝炎感染指標については、2009 年 11 月 HBV 再活性化時には HBs 抗原陽性、HBs 抗体陰性、HBc 抗体低力価陽性に加え IgM HBc 抗体高力価陽性であった。HBc 抗体低力価陽性かつ IgM HBc 抗体高力価陽性は、一般的には、HBV 初感染による B 型急性肝炎と持続的 HBs 抗原陽性者に生じた HBV DNA 複製亢進に伴う慢性肝炎急性増悪の鑑別に役立つ指標と考えられており¹⁷⁾、本例も HBV 感染マーカーからは HBV 初感染による B 型急性肝炎を疑うものであった。HBV 再活性

化関連肝炎において、原疾患及び治療薬剤による修飾下で HBV 複製が亢進する際の宿主側の免疫応答の実態はまだ解明されていないが、Ferraro ら¹⁸⁾は、HBs 抗原陰性患者で血液悪性腫瘍への化学療法中あるいは治療後に HBs 抗原が陽性化した 11 例中、5 例で IgM HBc 抗体陽性が確認されたと報告している。よって、抗悪性腫瘍治療などの臨床経過を有する IgM HBc 抗体強陽性の急性肝障害症例においては、HBV 初感染のみならず、HBV 再活性化例でも IgM HBc 抗体陽性、抗 HBc 弱陽性を示す可能性を考慮し、その診断に注意を要するとともに、今回のように HBV 感染既往に対する情報の収集や肝障害の臨床経過に対する慎重な考察が求められる。

本例では HBV 再活性化肝炎診断直後から ETV が投与され、その後現在に至る血中 HBV 感染指標の観察を詳細に行った。HBV genotype C, precore 領域 wild, basal core promotor 領域 mutant を示す HBV による再活性化が観察された本例では、HBs 抗原力価が最も急峻に減衰し、次に HBV DNA 量が緩やかに低下したが、HBcr 抗原量の低下はより緩徐であった。HBcr 抗原量は半年後からは減衰が停止しほぼ一定となっている。HBs 抗原量の激減は、HBV genotype C による通常の B 型慢性肝炎に対する ETV 治療例では稀なことと思われる故、今後、HBV 再活性化症例における HBV 感染指標の動態を検討する上で興味深い事例と推測される。

また、de novo 肝炎では、B 型急性肝炎よりも劇症化率が高く、劇症化例の予後は不良である^{2)~4)6)}。本例は劇症化せずに経過し得たが、劇症化にいたらなかった背景因子や、核酸アナログ投与後の HBs 抗原、HBV DNA、HBcr 抗原などのウイルス学的感染指標の推移と劇症化との関連については未だ不明な点が多く今後の症例の蓄積が必要と思われる。

本症例は de novo 肝炎発症後まもなく施行した肝生検で F2A2 であった。本例では AST 上昇期間が約 2 カ月と短期間であり、観察された AST、ALT 値がさほど高いとは言えないにもかかわらず、肝組織線維化は既に一定程度進行していた。過去の B 型慢性肝炎活動期に線維化が進行したが、その後 HBV DNA の減衰が先行し肝炎が一旦沈静化、やがて HBs 抗原が陰性化し、今回再活性化した可能性がある。しかし、HBV occult infection 患者においても、肝組織の線維化が進行しうる事が報告されており^{19)~21)}、HBV 再活性化症例における線維化の進行についてはさらに検討を要する。

結 語

悪性リンパ腫に対する R-CHOP 終了 10 カ月後に発症した HBV 再活性化 de novo 肝炎の 1 例を経験した。本症例は、リツキシマブ併用化学療法最終日から肝障害発症までの期間が 10 カ月と遅く発症し、また HBV 感染指標の推移を含め詳細に観察することができた。HBV 感染既往例に対する化学免疫療法終了後の適切な観察期間を考える上で有用と考える。

謝辞：症例の献血時血液検査結果をご提供いただいた北海道赤十字血液センターに深謝致します。

文 献

- 1) Lau JY, Lai CL, Lin HJ, et al. Department of Medicine, Queen Mary Hospital, University of Hong Kong. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. *Q J Med* 1989; 73 (270): 911—917
- 2) 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—69
- 3) Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156—165
- 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) Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 2006; 45 (12): 747—748 Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al; Japan de novo Hepatitis B Research Group. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (5): e52—56.
- 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—86
- 7) 市田文弘, 小俣政男, 辻 孝夫, 他. 慢性肝炎の肝組織診断基準—新犬山分類. 「C 型肝炎研究の進歩」犬山シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 東京, 1996, p183—188
- 8) Wands JR, Chura CM, Roll FJ, et al. Serial studies

- of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975; 68: 105—112
- 9) 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—188
- 10) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59—68
- 11) 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
- 12) 石原敏道, 金川美千代, 平山泰生, 他. 化学療法後 16 カ月で de novo B 型肝炎を発症した B 細胞性リンパ種. *Jpn J Clin Hematol* 2012 ; 53 : 1422
- 13) 中舗 卓, 吉村映美, 阿南香那子, 他. B 型肝炎ウイルス再活性化症例の検討. *肝臓* 2009 ; 50 (Suppl) : A679
- 14) 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* 2008; 83: 673—675
- 15) 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* 2009; 144: 969—970
- 16) Koo YX, Tay M, The YE, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. *Ann Hematol* 2011; 90: 1219—1223
- 17) 中尾瑠美子, 八橋 弘, 明時正志, 他. B 型急性肝炎と HBV キャリア急性増悪の CLIA 法 IgM-HBc 抗体価による判別. *肝臓* 2006 ; 47 : 279—282
- 18) Ferraro D, Pizzilo P, Marco VD, et al. Evaluating the risk of hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies: in the serum hepatitis B virus profile reliable? *Liver Int* 2009; 29 (8): 1171—1177
- 19) Chemin I, Zoulim F, Merle P, et al. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001; 34: 447—454
- 20) Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156—165
- 21) Yim HJ, Lok AS. Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection: What We knew in 1981 and What We Know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173—181

Hepatitis B virus reactivation presented at 10 months after the last R-CHOP therapy against malignant lymphoma: A case report

Tamaki Ichiya^{1)2)*}, Jong-Hon Kang²⁾, Takeshi Matsui²⁾,
Kunihiko Tsuji²⁾, Hiroyuki Maguchi²⁾, Minoru Uebayashi¹⁾,
Seishou Ando³⁾, Akihiro Takiyama⁴⁾⁵⁾, Toshiya Shinohara⁴⁾

A 62-year-old female patient with diffuse large B-cell lymphoma underwent rituximab-plus-steroid combination chemotherapy starting in August 2006, and it was followed by rituximab alone until November 2008. Her blood test results showed increased serum transaminase in September 2009, and she was referred to our center two months later. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) was negative before starting chemotherapy. However it developed to be positive with her family history of chronic hepatitis B after admission. We suspected de novo hepatitis B strongly and entecavir was administered immediately. Her hepatitis improved, and hepatitis B viral load reduced over time. Later in the course it was revealed that she was tested positive for hepatitis core antibody (anti-HBc) immunoglobulin (Ig) G when she donated blood in June 2002, and we diagnosed de novo hepatitis B. Her hepatitis developed 10 months after the last rituximab therapy, and we could monitor the details of hepatitis B viral markers closely.

Key words: hepatitis B virus (HBV) reactivation rituximab lymphoma
de novo hepatitis

Kanzo 2013; 54: 194—202

1) Department of Gastroenterology, Kitami Red Cross Hospital

2) Center for Gastroenterology, Teine Keijinkai Hospital

3) Department of Hematology, Teine Keijinkai Hospital

4) The Department of Pathology, Teine Keijinkai Hospital

5) Laboratory of Cancer Research, Department of Pathology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

*Corresponding author: tamaki_ichiya@yahoo.co.jp