

## 当院外来化学療法室利用患者におけるB型肝炎ウイルス再活性化対策の現況

高松赤十字病院 消化器内科

宮本由貴子，柴峠 光成，小川 力，森岡 弓子  
野田 晃世，上田 祐也，野上 明子，吉岡 正博  
石川 哲朗，松中 寿浩，玉置 敬之

### 要 約

「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」が2009年1月に公表されてから4年が経過した。今回、当院でのHBV再活性化リスク群におけるスクリーニングの現状を把握するため、当院外来化学療法室にて悪性腫瘍に対し経静脈的化学療法を行っている患者を対象に調査を行った。ウイルス学的マーカーの測定オーダー時期は問わないものとして、平成24年10月および同年12月のそれぞれ1ヶ月間に外来化学療法室で治療を受けた患者に対するHBV再活性化のスクリーニング検査の実施状況の調査を行った。結果としては、1回目の調査時で24.5%がスクリーニング検査を行っていたに過ぎず、院内にて上記ガイドラインの勉強会を行った後の2回目の調査でも、スクリーニング検査の施行率は36.7%であった。しかも、そのオーダーは術前や観血的処置の前にオーダーされたものが多く、アンケート調査では上記ガイドラインの認知度は非常に低かった。再活性化B型肝炎は、通常のB型肝炎に比べて劇症化率および劇症化の際の死亡率が高いこと、また、肝炎発症後に核酸アナログ製剤を投与しても劇症化を回避できないため、ガイドラインに沿った早期対応が必要である。調査結果につき、若干の文献的考察をふまえ報告し、その後の当院での対策についても報告する。

### キーワード

HBV再活性化, *de novo* B型肝炎, スクリーニング

### はじめに

B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアに免疫抑制剤や抗癌剤を投与した際には、HBVの再活性化(reactivation)により重症肝炎を発症することがあり、注意が必要とされる<sup>1)</sup>。実際、平成24年11月には、HBVキャリアであった悪性リンパ腫の患者がリツキシマブを含む化学療法を受け、肝炎を発症して死亡したことで訴訟問題となっていることが報じられ、社会的にも大きなインパクトを与えた。また近年、HBs抗原陰性でHBc抗体ないしHBs抗体陽性の、これまでHBVの感染既往者とされていた症例からも、強力な免

疫抑制・化学療法後にHBV再活性化が起こることが明らかになり、*de novo* B型肝炎と呼ばれている<sup>2) 3) 4)</sup>。

このHBV再活性化に関する問題を受けて、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」班合同による「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」が作成され公表されている<sup>5)</sup>(図1)。ガイドライン作成から4年経過した今、当院でのHBV再活性化リスク群に対するスクリーニングの現状を把握するため、外来化学療法室にて悪性腫瘍に対し経静脈

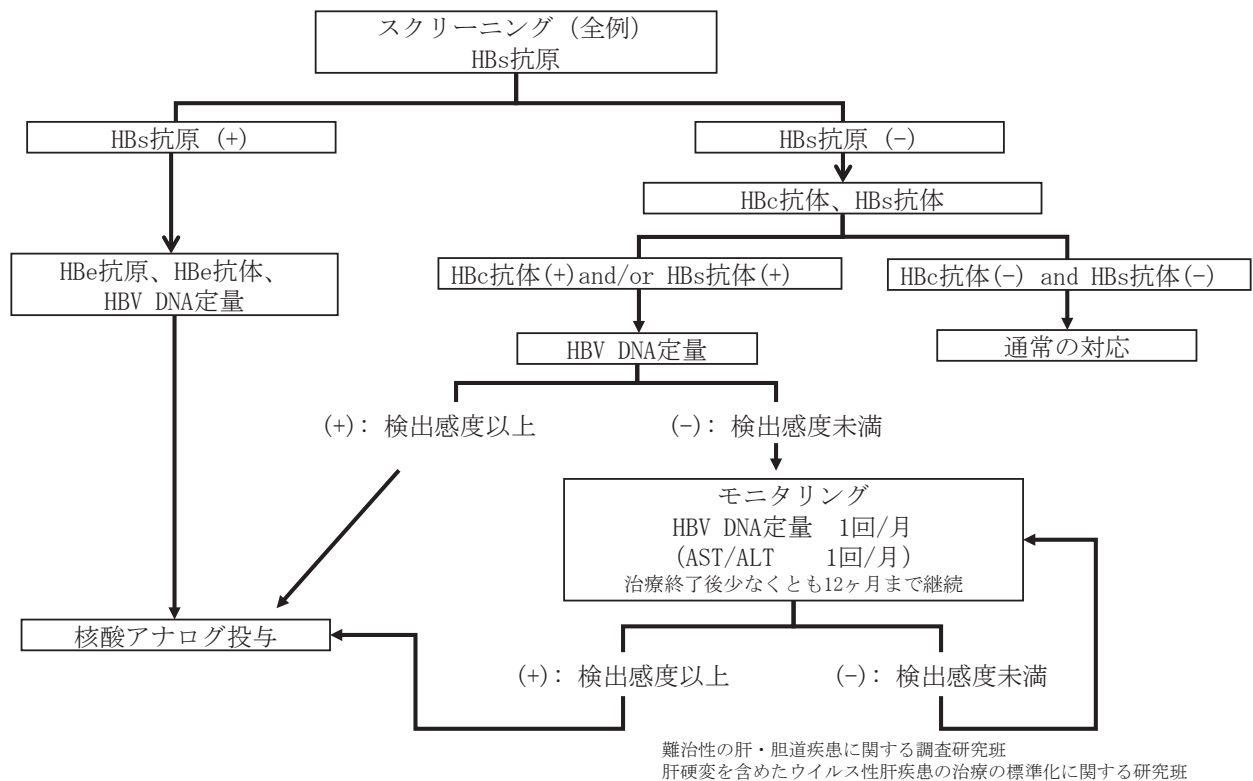


図1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン (2011.9.26 改訂版)

的化学療法を行っている患者を対象にHBV再活性化のスクリーニング検査の調査を行った。一回目の調査は平成24年10月の1ヶ月間で行い、再度同年12月にも同様の調査を行った。その結果明らかとなった、当院でのHBV再活性化対策の現況と問題点につき報告する。

### 対象・方法

1回目：平成24年10月1日～10月31日の1ヶ月間に当院外来化学療法室にて悪性腫瘍に対し経静脈的化学療法を行った7診療科159例のうち、当院に電子カルテが導入された2007年1月以前より治療を開始している4例を除く155例を対象にした。

2回目：同年12月1日～12月31日の1ヶ月間に同様に当院外来化学療法室にて悪性腫瘍に対し経静脈的化学療法を行った8診療科153例のうち、2007年1月以前より治療を開始している6例を除く147例を対象とした。

方法は電子カルテ上で個々の患者でのHBs抗原測定の有無を調べ、HBs抗原陽性であった場合には、続いてHBe抗原・抗体測定、HBV-DNA測定の有無、核酸アナログ製剤開始の有無を検索した。またHBs抗原が陰性であった場合

には、さらにHBc抗体やHBs抗体が測定されているかどうか等を検索した。尚、オーダー時期については問わないものとし、化学療法開始後に検査がオーダーされたものも、オーダー済としてカウントした。

なお、後述する1回目の調査結果に基づき、平成24年11月14日に内科の病診連携談話会で調査結果報告および*de novo* B型肝炎についての周知を行った後に、当院での現況をさらに詳細に検討するため2回目の追加調査を行った。

### 結果

診療科別のHBV感染スクリーニング検査のオーダー状況を表に示す(表1)。

1回目の調査では155例中、HBs抗原の測定が141例(91.0%)で行われていたが、14例(9.0%)では未測定であった。測定を行った141例中HBs抗原の陽性例が2例(1.4%)、HBs抗原陰性例は139例(98.6%)であった。

HBs抗原陽性例ではガイドラインに従えば次にHBe抗原・抗体、HBV-DNAを測定しなければならないが、測定されていたのは2例中1例のみであった。しかもこの症例は肝転移疑いのため消化器内科にコンサルトがあり、その際に消化

表1 当院外来化学療法室でのHBV感染スクリーニング検査施行の現状

【第1回調査】対象：平成24年10月1日～10月31日の1か月間に当院化学療法室にて悪性腫瘍に対し経静脈的化  
学療法を行った7診療科159例のうち、2007年1月以前より治療を開始している4例を除く155例

	血液内科	呼吸器内科	消化器内科	消化器外科	胸部・乳腺外科	産婦人科	泌尿器科	計 (%)
測定無し	1	4	0	0	8	0	1	14 (9.0)
HBsAgのみ	5	24	5	21	21	13	2	91 (58.7)
3種とも測定	17	0	5	13	2	5	0	42 (27.0)
HBsAg, HBcAb測定	1	0	0	1	0	2	1	5 (3.2)
HBsAg, HBsAb測定	1	0	0	2	0	0	0	3 (1.9)
計	25	28	10	37	31	20	4	155

【第2回調査】対象：平成24年12月1日～12月31日の1か月間に当院化学療法室にて悪性腫瘍に対し経静脈的化  
学療法を行った8診療科153例のうち、2007年1月以前より治療を開始している6例を除く147例

	血液内科	呼吸器 内科	消化器 内科	消化器 外科	胸部・乳腺 外科	産婦人科	泌尿器科	耳鼻 咽喉科	計 (%)
測定無し	0	2	0	0	5	0	0	0	7 (4.8)
HBsAgのみ	2	11	3	20	26	9	3	1	75 (51.0)
3種とも測定	16	3	8	14	2	6	4	0	53 (36.1)
HBsAg, HBcAb測定	0	0	2	3	0	2	0	0	7 (4.8)
HBsAg, HBsAb測定	2	0	0	3	0	0	0	0	5 (3.4)
計	20	16	13	40	33	17	7	1	147

器内科で上記を追加でオーダーし核酸アナログを開始されていた。もう1例はHBe抗原・抗体、HBV-DNAいずれも測定されておらず消化器内科へのコンサルトもなく核酸アナログ製剤の投与もされていなかった。

また、HBs抗原陰性例では次にHBc抗体、HBs抗体を測定しなければならないが、測定していたのはHBc抗体、HBs抗体いずれか一方のみの測定症例を合わせても、139例中48例(34.5%)であり91例(65.5%)は追加測定をされていなかった。HBc抗体もしくはHBs抗体が陽性の既往感染と考えられる患者は7例存在したが、HBV-DNAのモニタリングが行われていたのは1例のみであった。オーダー状況のみで見た際には、ガイドライン通りスクリーニングが行われたのは155例中わずか38例(全体の24.5%)であった。

2回目の調査では、147例中HBs抗原未測定患者は6例(4.0%)であり未測定患者が若干減少したが、依然として未測定の症例が存在した。HBs抗原が陽性であった2例(1.4%)は、2例とも消化器内科へコンサルトされ核酸アナログ製剤が開始されていた。一方、HBs抗原陰性の患者139例で追加測定がなされなかったのは71例(51.1%)であり前回よりも減少していた

が、約半数の患者がHBs抗原の陰性を確認したのみで追加検査がなされていなかった。また、11例で既往感染と考えられたが、うち6例はHBV-DNAのモニタリングがなされていなかった。

#### ガイドライン認知状況についてのアンケート調査の追加と結果

2012年10月および12月のガイドラインのスクリーニング検査施行率を表に示す(表2)。内科系では、それぞれの科で差はあるが、すべての科で10月に比して12月の検査施行率が上昇した。一方、外科系に関して検査施行率は内科系に比してさほど低くはないが、10月と12月で施行率はほぼ横ばいであった。11月の内科病診連携談話会の折に血液内科、消化器内科以外の内科系医師にはこのガイドラインの存在自体がほとんど知られていないという状態であったこと、また外科系医師は術前に感染症のスクリーニングを行うことが多く、HBs抗原の測定時期が決して化学療法前の時点でのオーダーではないことが多かったことなどから、実際どれくらい外科系医師が当ガイドラインの存在を知っているのかアンケート調査を実施した。

期間は平成25年1月7日～1月9日の3日間  
で、当院外科系(消化器外科、胸部・乳腺外科、

表2 HBV 感染スクリーニング検査施行率の推移

診療科\年月	2012年10月	2012年12月
血液内科	14/25 (56%)	16/20 (80%)
呼吸器内科	0/28 (0%)	4/16 (25%)
消化器内科	5/10 (50%)	12/13 (92%)
消化器外科	12/37 (32%)	13/40 (33%)
胸部・乳腺外科	3/31 (10%)	2/33 (6%)
産婦人科	4/20 (20%)	4/17 (24%)
泌尿器科	0/4 (0%)	3/7 (43%)
耳鼻咽喉科	患者なし	0/1 (0%)
全体	38/155 (25%) 内科系 (30%) 外科系 (21%)	54/147 (37%) 内科系 (65%) 外科系 (22%)

小数点以下は四捨五入

産婦人科、泌尿器科、整形外科、耳鼻咽喉科、皮膚科)の常勤医師38名を対象にアンケートを実施し34名から回答を得た。アンケートの項目は以下の2点である。

- ①当ガイドラインを知っているか?
- ②知っている医師は、日頃このガイドラインに従い、化学療法や免疫抑制剤開始前にウイルスマーカーのオーダーをしているか?

以上の質問に対し、①知っていると回答した医師は34名中、わずか6名(17.6%)であった。さらに、②のガイドラインにのっとり検査していると答えた医師は、その中で1名のみであった。

## 考 察

世界の中でもアジアは、HBVの高浸淫地域である。本邦では、約130~150万人がキャリアとされる。HBV既往感染については大規模な疫学的研究が行われていないのが現状であるが、Kusumotoらによる名古屋市立大学病院における約4,000例の輸血前検査データ<sup>6)</sup>や、Urataらによる約400例の関節リウマチ患者を対象としたHBc抗体ないしHBs抗体の陽性率の調査報告<sup>7)</sup>によれば、HBV既往感染者の割合は、前者で23.2%、後者で31.5%と報告されている(表3)、HBV既往感染例が20~30%程度存在するという状況は、臨床的に非常に重要な問題と考えられる。

HBs抗原陰性・HBc抗体ないしHBs抗体陽性のいわゆる既往感染者は、1990年代までは、HBVが完全に排除され治癒したものとされてきた。しかしながら上田の報告により、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後

表3 日本におけるHBV感染

References	HBV キャリア	HBV 既往感染
	HBs 抗原(+)	HBs 抗原(-) HBc 抗体(+) and/or HBs 抗体(+)
S. Kusumoto <sup>6)</sup> (2009)	1.5% (56/3,874)	23.2% (899/3,874)
Y. Urata <sup>7)</sup> (2011)	1.4% (6/428)	31.5% (135/428)

6) 名古屋市立大学病院の輸血前検査データ(2005~2006年の2年間3,874検体)

7) 2008年1月~2009年3月のリウマチ治療患者428例。HBs抗原陰性422例の年齢中央値:62.3歳

のレシピエントに起こったB型肝炎の知見から、HBV既往感染者の肝臓内にはHBVが潜伏感染していることが明らかとなった<sup>8)-10)</sup>。またMichalakやFongにより既往感染例でもHBVはcccDNA(covalently closed circular DNA)として肝細胞核内に安定に存在し、HBV-DNAの複製が長期間持続していることも報告されている<sup>11)12)</sup>。cccDNAはHBV複製においてその起点となる分子であり、B型肝炎の再活性化を考える上で極めて重要な因子である<sup>13-17)</sup>。

HBV感染状態および免疫抑制の程度によるHBV再活性化のリスクは図のようにまとめられている<sup>18)</sup>(図2)。*de novo*B型肝炎は、とくに悪性リンパ腫の患者にリツキシマブとステロイドを投与した場合に高率にみられる。Huiらはリツキシマブとステロイド併用化学療法によるHBs抗原陰性例でのHBV再活性化肝炎の頻度を12%と報告している<sup>3)</sup>。

*de novo*B型肝炎の特徴は、①多くは化学療法終了後に肝炎が発症する、②肝炎の発症に先行して、HBV-DNAの増加が起こり、肝炎発症と共にHBs抗原が陽転化する、③劇症化率が高く、その場合、劇症肝炎の亜急性型と類似した経過をとる、④肝炎発症後に核酸アナログ製剤を投与しても効果が不良である、などが挙げられる。厚生労働省研究班では、過去5年間のB型肝炎1184例と*de novo*B型肝炎55例の全国調査結果を報告している<sup>17)</sup>。それによると劇症化率は*de novo*B型肝炎27%に対し急性肝炎7%であり、また劇症化例の死亡率も*de novo*B型肝炎100%に対し急性肝炎44%といずれも*de novo*B型肝炎が有意に高率であった。さらに、肝炎発症後に核酸アナログ製剤を投与しても劇症化が回避できないことがわかり、早期の核酸アナログ製剤投与

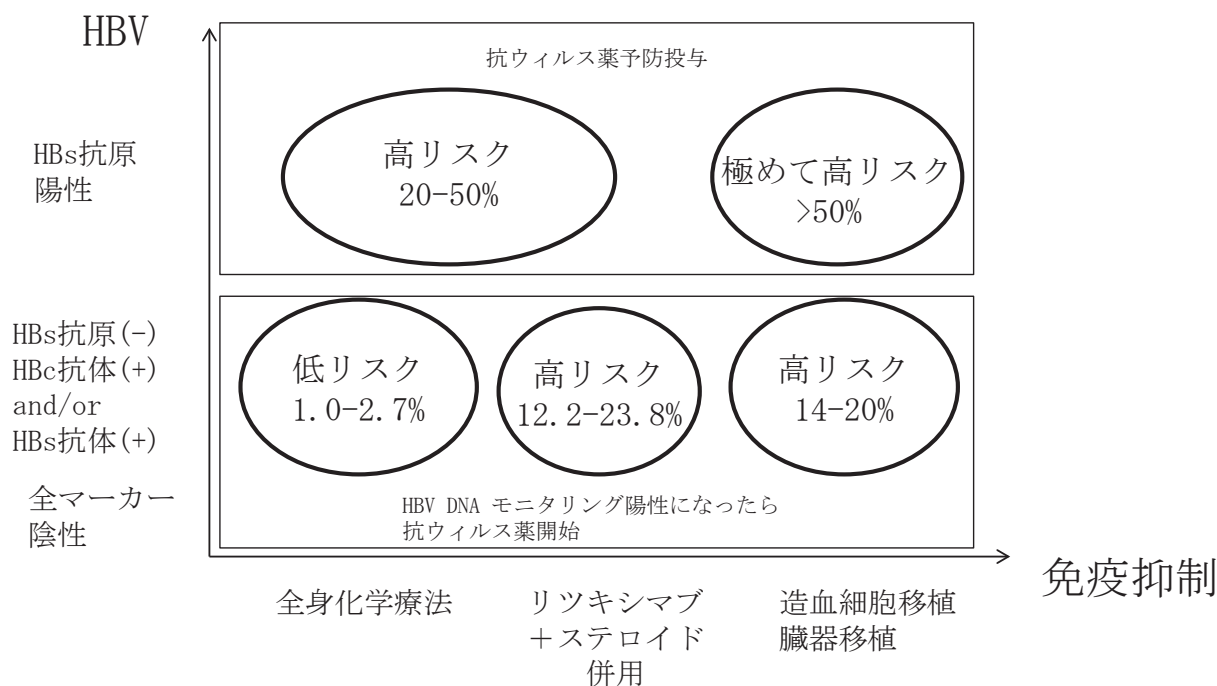


図2 HBV再活性化の頻度とリスク (文献16より引用改変)

の重要性が指摘されている。

*de novo* B型肝炎が重症化しやすい要因はいくつか指摘されている<sup>19)</sup>。第一は、通常のB型肝炎に比較して年齢が高いことである(中央値: 63歳 vs. 33歳,  $P < 0.001$ )。両群間で中央値約30歳の差があり、明らかに*de novo*肝炎患者の予後の方が厳しいと考えられる。第二は基礎疾患の有無であり、*de novo*肝炎患者の多くは背景に重篤な疾患を持ち、肝炎発症前から全身状態が不良であると考えられる。第三は、すでに数々の治療が行われており、薬剤性肝障害などのほかの肝障害を起こす要因があることから、肝炎を発症しても*de novo* B型肝炎と認識されずに対応が遅れることが多いことが挙げられる<sup>20)</sup>。

Huiらによる*de novo*肝炎の解析では、化学療法終了後まずHBV DNAが検出され、それから中央値10週でHBs抗原が陽性化し、さらに中央値8.5週で肝炎が発症している<sup>3)</sup>(図3)。核酸アナログ製剤が抗ウイルス効果を発揮するまでに一定の期間を要するが、HBVの増殖早期に核酸アナログ製剤を投与することにより肝炎の発症を防止できると考えられており、対策として、HBVキャリアには抗ウイルス薬の予防投与(prophylaxis)、既往感染者にはHBV DNAをモニタリングして陽性化の時点で抗ウイルス薬を開始する方法(preemptive therapy)が考えられ

本邦でのガイドラインの根幹となった。ガイドライン作成時には、*de novo* B型肝炎の予防投与として核酸アナログ製剤を用いた場合には保険適応がなく、薬価が高いことが最大の問題点であったが、2011年9月のガイドライン改訂時に、厚生労働省は「医学的に妥当かつ適切であれば算定して差し支えない」との見解を明らかにした。これにより、ガイドラインに従い検査、予防的核酸アナログ製剤投与を行う環境が整えられたと言える。

しかし今回の当院での2回の調査の結果からは、残念ながらスクリーニングが十分に行われているとは言い難く、このガイドラインが周知されるにはさらなる院内での啓発活動が必要と思われた。また留意すべきは、化学療法のみならず、副腎皮質ステロイドを始めとする免疫抑制剤を使用する患者もガイドラインの対象となるということである。日本リウマチ学会ではHBV再活性化の状況を受けて、2011年9月6日に「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」が作成された(<http://www.ryumachi-jp.com/info/news110906.html>)。その提言の注釈には、“既往感染例では、プレドニゾロン 0.5mg/kg/日を2週間以上投与でHBV再活性化が発現したという報告がある。”とも記載されている。この症例に関する詳細

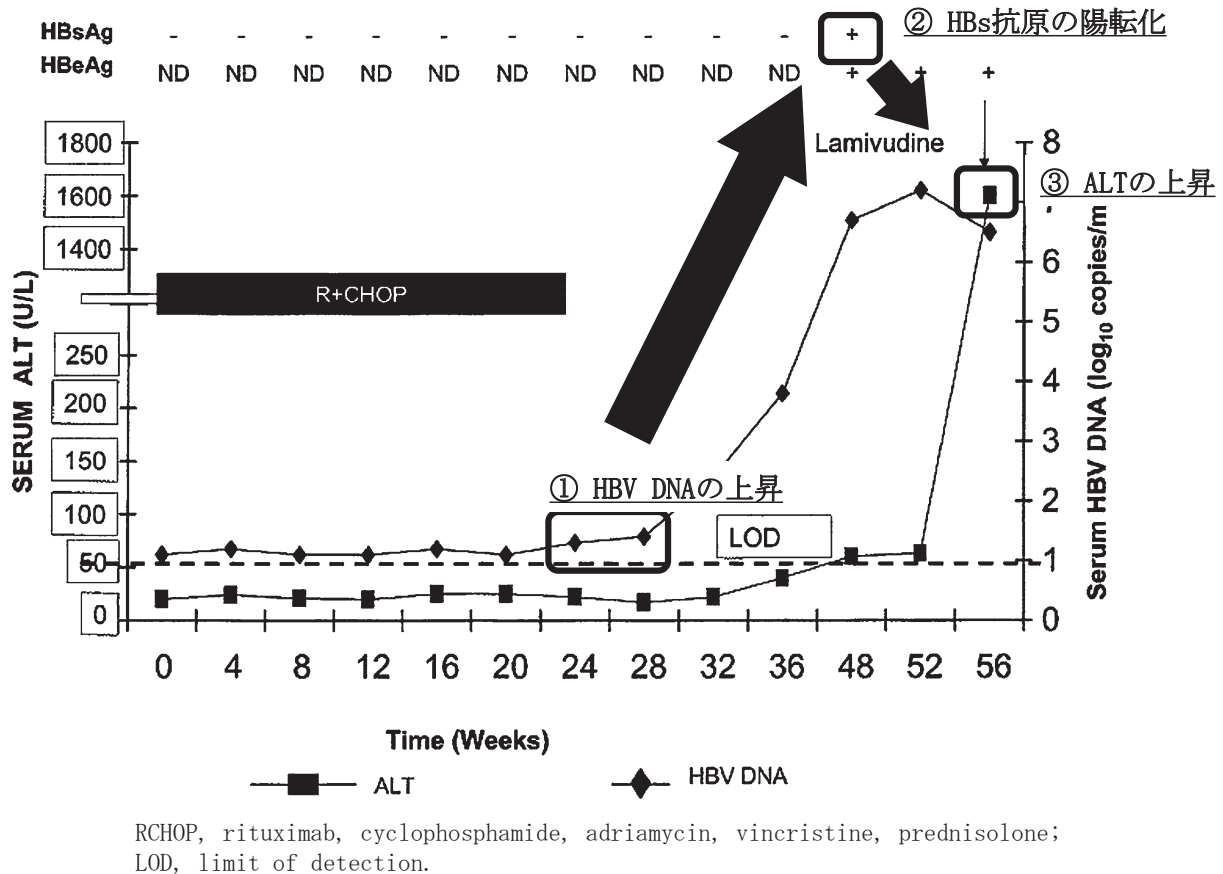


図3 *de novo* B型肝炎の臨床パターン（文献2より引用改変）

は記載されていないが、これはHBVゲノム内に glucocorticoid responsive element があり、ステロイドが直接的にウイルスを増殖させるためと考えられている<sup>21) 22)</sup>。血液悪性腫瘍や固形癌に対するステロイドを含む抗癌剤の投与、自己免疫疾患に対するステロイドやメトトレキサート、抗TNF- $\alpha$ 抗体の使用等、免疫抑制剤の使用頻度は多く、HBV再活性化の危険は身近なものと言える<sup>23)~30)</sup>。

当院外来化学療法室でのHBV再活性化リスク群のスクリーニング状況からみると、多くの患者でHBs抗原の検査がなされていたが、とくに外科系ではそのオーダーは術前や観血的処置の前にオーダーされたものであり化学療法や免疫抑制剤投与前に調べられたものではなかった。院内感染対策としてはHBs抗原の有無を確認することが重要だが、免疫抑制・化学療法を行う場合には、HBV既往感染者も含めたHBV再活性化のリスク群のスクリーニングが必要不可欠である。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）例からの再活性化も報告されてい

る<sup>29)</sup>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。またこの点についてはHBVワクチン接種歴の有無とあわせて判断することも重要である。また、既に化学療法や免疫抑制剤が開始された後のスクリーニングではHBs抗体価やHBc抗体価が低下することがあるとされ<sup>31) 32)</sup>、既往感染が見逃される可能性がある。このため、既に治療が開始されている患者においては、抗体検査のみならず、HBV-DNA定量検査を追加し、B型肝炎再活性化リスク評価をする必要がある。検査施行のタイミングについてもガイドラインの遵守が求められる。

今回の2回の調査結果では、オーダーのみの調査結果では外科系医師の検査施行率は21~22%という数値であったが、その後の追加アンケートでは、外科系医師の本ガイドライン認知率は非常に低値であった。一方内科系では、1回目調査後の報告を経た2回目で、スクリーニング状況の改善も認められ、今後の対策として繰り返し院内の全診療科に周知、啓発を行っていくことが有用であると考えられた。また、化学療法オーダー時に電子カルテ上で、スクリーニングの確認や注意喚

起を行う等のシステム整備も有用と考え現在検討している。今回は長期のモニタリングは行えていないが、ガイドラインでは既往感染例に対して化学療法終了後も12ヶ月はHBV-DNAのモニタリングを継続することが推奨されており、化学療法中のみならず、化学療法終了後の監視を怠らないよう注意を喚起する必要があると思われる。今後さらにHBVキャリアのみならずHBV既往感染者への意識を強めるとともに、院内での啓発を進めていきたい。

### おわりに

HBV再活性化に対する当院でのスクリーニング現況を報告した。まだ各診療科全体にガイドラインが周知されているとは言えない状況であり、今後ますますの院内での啓発が必要と思われる。

### ●参考文献

- 1) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al : Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 100 : 182-188, 1991.
- 2) Kawatani T, Suou T, Tajima F, et al : Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 67 : 45-50, 2001.
- 3) Hui CK., Cheung WW, Zhang HY, et al : Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 131 : 59-68, 2006.
- 4) Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, et al : Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 46 : 160-170, 2007.
- 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) 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.
- 7) Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 21 : 16-23, 2011.
- 8) 上田佳秀 : 肝移植後のB型肝炎ウイルス再活性化. *日本消化器病学会雑誌* 107 : 1434-1440, 2010.
- 9) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al : Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 65 : 494-499, 1998.
- 10) Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al : Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 31 : 488-495, 2000.
- 11) Michalak, TL., Pasquinelli C, Guilhot S, et al : Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J. Clin. Invest.* 93 : 230-239, 1994.
- 12) Fong, TL., DiBisceglie A, Gerber M, et al. : Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 18 : 1313-1318, 1993.
- 13) Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J : Formation of the pool of covalently closed circular DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell* 47 : 451-460, 1986.
- 14) Tuttleman JS, Pugh JC, Summers JW : In vitro experimental infection of primary duck hepatocyte cultures with duck hepatitis B virus. *J Virol* 58 : 17-25, 1986.
- 15) Kock J, Schlicht HJ : Analysis of the earliest steps of hepadnavirus replication : genome repair after infectious entry into hepatocytes does not depend on viral polymerase activity. *J Virol* 67 : 4867-4874, 1993.
- 16) Lee WM : Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 337 : 1733-1745, 1997.
- 17) Liang TJ : Hepatitis B : the virus and disease. *Hepatology* 49 (5 Suppl) : S13-S21, 2009.
- 18) 楠本茂, 田中靖人, 溝上雅史, 他 : B型肝炎の自然経過と悪性リンパ腫治療における再活性化のリスク. *血液・腫瘍科*, 54 (6) : 737-748, 2007.
- 19) Umemura T., Tanaka Y, Nogami Y, et al : Mortality secondary to fulminant hepatic failure

- in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin. Infect* 47 : e52-56, 2008.
- 20) 田中榮司 : B型肝炎再活性化の病態と対策. *日本消化器病学会雑誌* 107 : 1417-1425, 2010.
- 21) Chou CK, Wang LH, Lin HM, et al : Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 16 : 13-18, 1992.
- 22) Masao O, Toshiki E, Osamu Y, et al : Mutation in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 324 : 1699-1704, 1991.
- 23) 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* 68 : 105-112, 1975.
- 24) Rostoker G, Rosenbaum J, Ben Maadi A, et al : Reactivation of hepatitis B virus by corticosteroids in a case of idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron* 56 : 224, 1990.
- 25) Dervite I, Hober D, Morel P, et al : 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.
- 26) Ito S, Nakazono K, Murasawa A, et al : Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 44 : 339-342, 2001.
- 27) Otsuni P, Botsios C, Punzi L, et al : Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 62 : 686-687, 2003.
- 28) Esteve M, Saro C, Gonzalez-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) Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D : Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic disease : assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 65 : 983-989, 2006.
- 30) Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, et al : Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients : reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 36 : 1188-1194, 2009.
- 31) Imamura T, Yokosuka O, Chiba T, et al : Lamivudine treatment in a patient with hepatitis B virus reactivation after allogeneic peripheral bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma*. 46 (6) : 915-917, 2005.
- 32) 紀野修一, 友田豊, 伊藤玲美, 他 : 輸血前結成を凍結保管していたことでB型肝炎ウイルス再活性化の経過を調査しえた1例. *日本輸血細胞治療学会誌* 53 (5) : 553-557, 2007.