

Status of compliance with Japanese guidelines on HBV reactivation at Fukuoka University Hospital

Ryo YAMAUCHI¹⁾, Kazuhide TAKATA¹⁾, Daisuke MORIHARA¹⁾,
Masahiro OOKURANO²⁾, Takashi MIYAYAMA¹⁾, Naoaki TSUCHIYA¹⁾,
Takashi TANAKA¹⁾, Keiji YOKOYAMA¹⁾, Yasuaki TAKEYAMA¹⁾,
Satoshi SHAKADO¹⁾, Shotaro SAKISAKA³⁾, Fumihito HIRAI¹⁾

¹⁾ *Department of Gastroenterology and Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

²⁾ *Pharmaceutical Department, Fukuoka University Hospital*

³⁾ *The Center of Medical Sciences, Fukuoka University*

Abstract

Aim : Hepatitis B virus (HBV) reactivation, caused by repopulation of HBV during immunosuppression/chemotherapy, is a critical problem. The current guidelines recommend the performance of HBV screening and HBV reactivation monitoring. However, the status of compliance is not clear. We herein report the status of compliance with the guidelines on HBV reactivation at Fukuoka University Hospital.

Method : We investigated the implementation of screening and monitoring for adult patients who received chemotherapy in our hospital in 2017. Background factors related to the presence or absence of screening were statistically analyzed.

Result : Five hundred twenty-two adult patients received chemotherapy in our hospital in 2017. Five hundred eighteen of them required HBV screening. Five hundred twelve cases were negative for HBs antigen. In 265 cases (51.8%), both HBs and HBc antibodies were measured according to the guidelines. In the other 247 cases (48.3%) the screening tests were considered to be insufficient because HBc antibodies and/or HBs antibodies were not measured. By analyzing the background factors of both groups, it was found that non-internal medicine departments performed inappropriate screening more frequently in comparison to internal medicine departments. One hundred twenty cases required HBV monitoring ; 59 cases of these cases (49.2%) were monitored during chemotherapy and over 12 months after chemotherapy according to guidelines. Monitoring for HBV was discontinued at the end of chemotherapy in 32 of the cases (26.7%) and was not performed at all in 29 of the cases (24.2%). There were no cases of hepatitis due to HBV reactivation during this study.

Conclusion : Half of the cases were properly screened, and half were properly monitored according to the HBV reactivation guidelines. Whether screening was performed was influenced by the department at which the patient receive immunosuppressive therapy or chemotherapy. There is a need to raise awareness on adherence to the guidelines and to establish a system to implement them.

Key words : hepatitis B virus (HBV), resolved HBV, HBV reactivation, immunosuppressive therapy and chemotherapy, guideline

福岡大学病院における 「免疫抑制・化学療法による発症するB型肝炎ガイドライン」 の遵守状況

山内 涼¹⁾ 高田 和英¹⁾ 森原 大輔¹⁾
大倉野将広²⁾ 宮山 隆志¹⁾ 土屋 直壮¹⁾
田中 崇¹⁾ 横山 圭二¹⁾ 竹山 康章¹⁾
釈迦堂 敏¹⁾ 向坂彰太郎³⁾ 平井 郁仁¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部 消化器内科学講座

²⁾ 福岡大学病院 薬剤部

³⁾ 総合医学研究センター

要旨：目的：免疫抑制・化学療法によるB型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）の再増殖は、HBV再活性化として大きな問題となっている。現在はHBVのスクリーニングとHBV再活性化のモニタリングから構成されたガイドラインが策定されているが、その遵守状況は明らかでない。今回、福岡大学病院におけるガイドラインの遵守状況を調査した。

方法：2017年度に同院で化学療法を行った成人患者を対象に、ガイドラインで示された患者に行う介入の段階を『スクリーニング』と『モニタリング』に分けて、それぞれの実施率、遵守状況を調査した。またスクリーニングの有無に関連する背景因子を統計学的に解析した。

結果：2017年度に同院で化学療法を行った成人患者は522例で、そのうちスクリーニングが必要とされたのは518例であった。HBs抗原が陰性であった512例のうち、ガイドラインに沿ってHBs抗体とHBc抗体がともに測定されていたのは265例（51.8%）であり、残り247例（48.3%）の症例はいずれかの項目が不足していた。両群の背景因子を多変量解析した結果、内科系診療科に比べて、非内科系診療科では適切にスクリーニングが行われていない症例が高率であることが明らかになった。モニタリングが必要とされた症例は120例で、ガイドラインに沿って化学療法中および終了後12か月以上モニタリングされていたのは59例（49.2%）であった。32例（26.7%）は化学療法終了時にモニタリングが中止されており、29例（24.2%）はモニタリングが行われていなかった。また、今回の調査中にはHBV再活性化から肝炎を発症した症例はいなかった。

結論：HBV再活性化のガイドラインに沿って、適切にスクリーニングやモニタリングが実施されている症例はそれぞれ約半数であった。スクリーニングの実施には、免疫抑制・化学療法を行う診療科の差があることが示唆され、該当者に対する啓発活動やシステムの構築が必要である。

キーワード：B型肝炎ウイルス（HBV）、HBV既感染、HBV再活性化、免疫抑制・化学療法、ガイドライン

はじめに

近年の分子標的薬、生物学的製剤の登場は免疫抑制・化学療法の成績を大幅に向上させ、多くの患者がその恩恵を受けている。しかし一方では、HBV感染既往者に対するこれらの治療により、治療前に血中には検出されていなかったB型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）が増殖し肝炎を引き起こす、いわゆるHBV再活性化が問題となっている¹⁾⁻³⁾。

HBV再活性化は、ときに重症肝炎を発症し、急性肝不全から死亡する例もある。本邦では、死亡例を予防することを目的として、2009年に厚生労働省研究班が「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」³⁾（以下、ガイドライン）を策定し、現在は、日本肝臓学会がその改定を続けている⁴⁾。このガイドラインの対象となるのは、免疫療法や化学療法を施行されるすべての患者であり、最近では対象となる薬剤の多くで添付文書にHBV再活性化の注意喚起が記載されている。ガイドラインでは、これらの薬剤による治療開始前にス

クリーニングとして HBs 抗原の測定を行い、①陽性であれば HBV キャリアとして HBe 抗原・抗体ならびに HBVDNA 定量を行ったうえで核酸アナログ製剤（以下、NA）投与、②陰性であれば HBs 抗体ならびに HBe 抗体を測定し、いずれかが陽性であれば既往感染例として1～3か月ごとに HBVDNA 定量のモニタリングを行い、陽転化した時点での NA の予防投与が推奨されている（図1）。さらに、これらの対応については肝臓専門医へのコンサルトが望ましいとされている。免疫抑制・化学療法を実施する際には、このガイドラインを遵守することで、HBV 再活性化による肝炎発症を予防することが可能である。しかし、全国的にはいまだ非遵守例が多く、急性肝不全を発症して致死的経過をたどる症例が根絶できていない。当院でも、免疫抑制・化学療法導入前のスクリーニングやモニタリングに関しては、各担当医もしくは各診療科に一任されており、その現状の把握が十分になされているとは言い難い。今回我々は、現時点での当院における HBV 再活性化のガイドラインの実施状況を明らかにし、当院での HBV 再活性化に対する対策を検討した。

対象と方法

2017年4月1日から2018年3月31日の1年間に当院全科で HBV 再活性化をきたしうる薬剤を含むレジメンが登録されている免疫抑制・化学療法を初回導入された全成人患者を対象とした。ガイドラインを、HBV 再活性化リスクのある患者を拾い上げる目的で行う『スクリーニング』と、拾い上げられた患者に対して継続的に HBV 再活性化の有無を確認する『モニタリング』の2段階に分けて、その実施状況を調査した（図1）。併せて、スクリーニングの有無にかかわる因子を明らかにするため、HBs 抗原陰性例を対象に、ガイドライン通りに HBs 抗体と HBe 抗体の両者を測定した群（スクリーニング群）と測定しなかった群（非スクリーニング群）にわけて、患者の背景因子を調査した。背景因子は、患者の年齢、性別、AST 値、ALT 値、原疾患（血液悪性疾患とそれ以外）、免疫抑制・化学療法レジメン（リツキシマブを含むレジメンとそれ以外のレジメン）、診療科（血液腫瘍科・腎膠原病内科・消化器内科・脳神経内科から

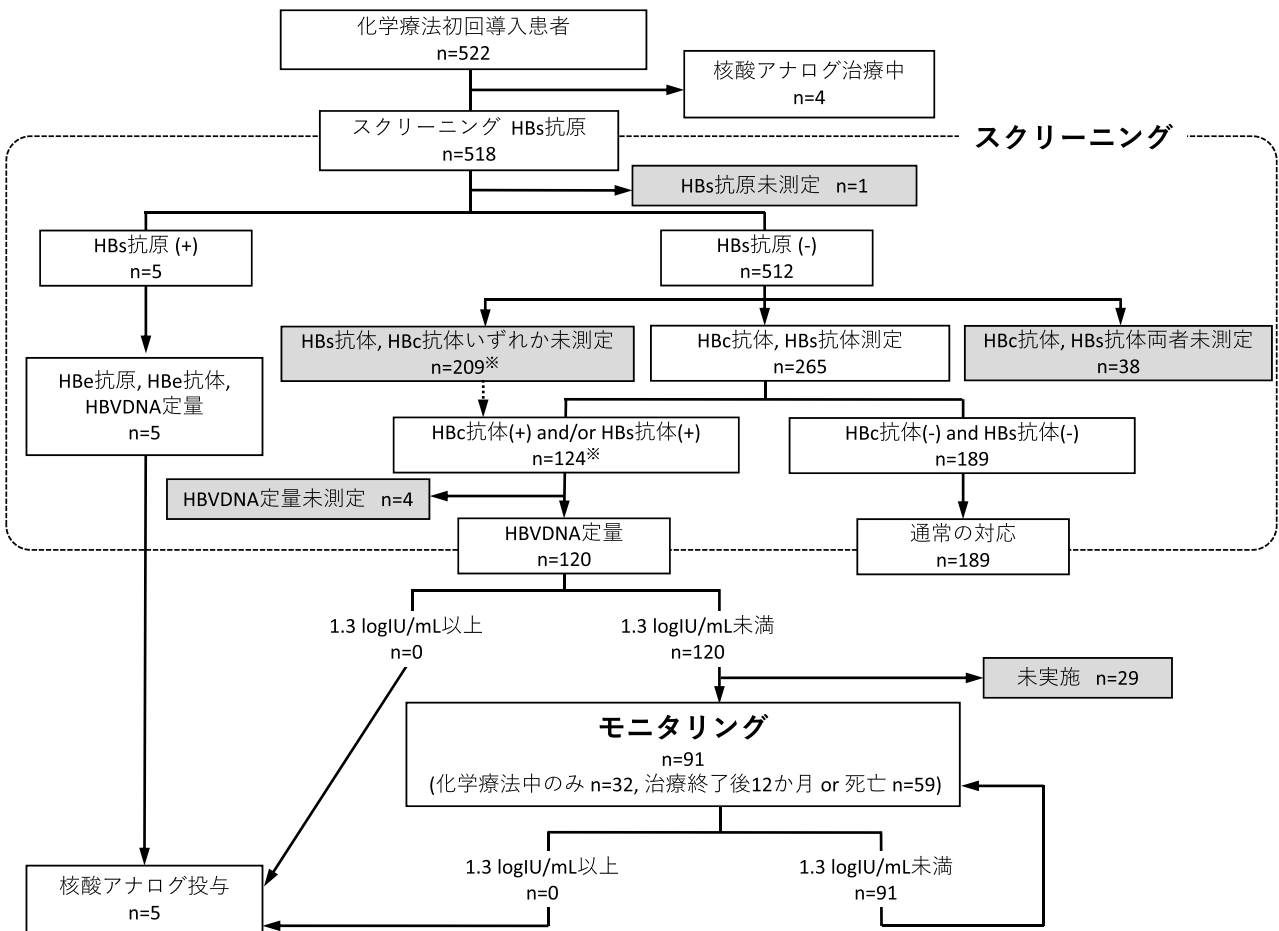


図1 福岡大学病院における HBV 再活性化予防ガイドラインの実施状況（2017年度）

なる内科系診療科とそれ以外の診療科からなる非内科系診療科)とした。さらに、対象症例のHBV感染状況を調査した。

統計解析

単変量解析では、名義変数はFisherの正確検定を、連続変数はt検定を用いた。単変量解析で $p < 0.1$ となった項目で多変量解析を行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。統計ソフトはR version 3.5.2 (The R Foundation for Statistical Computing)を使用した。

倫理的配慮

本研究は当院における福岡大学医に関する臨床倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号:U19-08-01)。

結 果

1. 免疫抑制・化学療法開始前のスクリーニング検査実施状況

2017年度にHBV再活性化をきたしうる薬剤が含まれた免疫抑制・化学療法を初回導入された成人患者は、522例であった。これらの患者から免疫抑制・化学療法導入前にHBVキャリアとしてNAが投与されていた4例を除いた518例の患者背景を示す(表1)。これらの患者のうち、治療開始時にHBs抗原が測定されていなかったのは1例のみであり、残りの517例(99.8%)がガイドラインに従ってHBs抗原が測定されていた。HBs抗原は5例が陽性で、残り512例が陰性であった。HBs抗原陰性となった512例のうち、ガイドラインに沿ってHBs抗体とHBc抗体の両者が測定されていたのは265

表1 スクリーニングが必要とされた症例の背景

	スクリーニング (n=518)
年齢 (平均±標準偏差)	64.5±12.5
性別 (男性/女性)	286/232
肝逸脱酵素 (平均±標準偏差)	
AST	25.7±20.7
ALT	23.4±29.2
基礎疾患別患者数	
固形癌	429 (82.8%)
血液腫瘍	80 (15.4%)
炎症性疾患	9 (1.8%)
血液腫瘍/その他の疾患	80/438
治療方法別患者数	
RTX を含まない化学療法	356 (68.7%)
RTX を含む化学療法	28 (5.4%)
分子標的薬	56 (10.8%)
化学療法+分子標的薬	68 (13.1%)
MTX+CyA	10 (1.9%)
RTX を含む化学療法/その他の治療	28/490
診療科別患者数	
消化器外科	158 (30.5%)
血液腫瘍科	105 (20.3%)
呼吸器内科	57 (11.0%)
婦人科	51 (9.9%)
呼吸器外科	46 (8.9%)
泌尿器科	37 (7.1%)
耳鼻咽喉科	33 (6.4%)
その他	31 (6.0%)
内科/非内科	169/349

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, RTX: リツキシマブ
MTX: メトトレキサート, CyA: シクロスポリンA.

例であった。残りの247例の内訳は、HBs抗体のみが1例、HBc抗体のみが208例、両者未測定が38例であった。これらの検査の結果、HBc抗体またはHBs抗体が陽性となった、いわゆるHBV感染既往者は124例であった。しかしそのうち4例はガイドラインで必要とされるHBVDNA定量を測定されていない。この4例のうち2例はHBs抗体もしくはHBc抗体いずれかが未測定の209例に含まれていた（図1、2）。以上より、518例中268例（51.7%）が免疫抑制・化学療法開始前にガイドラインに沿ってスクリーニングを実施され、250名（48.3%）は実施されていないことが明らかとなった。

HBs抗原が陰性であった512例をガイドラインに沿ってスクリーニングできたスクリーニング群と不足項目があった非スクリーニング群に分けて背景因子を見ると、単変量解析では、女性、血液悪性疾患、リツキサンを含む化学療法施行例、内科系診療科において、より高率に適切なスクリーニングが行われていた（表2）。多変量解析では、内科系診療科のみが、より高率に適切なスクリーニングが行われた群として抽出された（表3）。

2. 免疫抑制・化学療法施行中および治療終了後のモニタリング

免疫抑制・化学療法開始前のスクリーニング検査で、HBV感染既往のためモニタリングが必要とされた120例のうち、実際にモニタリングを行われていたのは、91例（75.8%）であった。またこの91例中32例は免疫抑制・化学療法施行中にしかモニタリングされておらず、本来ガイドラインで必要とされる治療終了後少なくとも12か

月のモニタリングを行っていたのは59例（49.2%）であった（図1、3）。

3. 当院で免疫抑制・化学療法を実施された患者のHBV感染状況

2017年度に当院で免疫抑制・化学療法を初回導入された522例のうち、HBs抗原が陽性の、いわゆるHBVキャリアは導入前に診断されていた4例を含めて9例（1.7%）であった。これら9例はすべて免疫抑制・化学療法導入時にはNAを投与されていた。一方、HBV既往感染者と判明したのは124例（23.8%）であった（図4A）。そのうち54名はHBs抗体未測定でHBc抗体陽性、43例はHBs抗体とHBc抗体ともに陽性、21例はHBs抗体陰性でHBc抗体陽性、6例はHBs抗体陽性でHBc抗体陰性であった（図4B）。HBV感染がないことが確認できた症例は189例（36.2%）であった。残りの200例（38.3%）は検査項目が不足していたため、HBV感染状況の判定は困難であった（図4A）。

実際にモニタリングが行われたHBV既往感染者91例のうち、HBs抗原が陰性であるにもかかわらず治療導入前にすでにHBVDNAが検出されていた症例が3例と観察期間内にHBVDNAが新たに検出された症例が3例いたが、いずれもHBVDNAは1.3LogIU/mL未満であった。ガイドラインで示されているNA投与が必要な症例はHBVDNAが1.3LogIU/mL以上であり、今回の調査期間には治療介入を必要とした症例はいなかった。

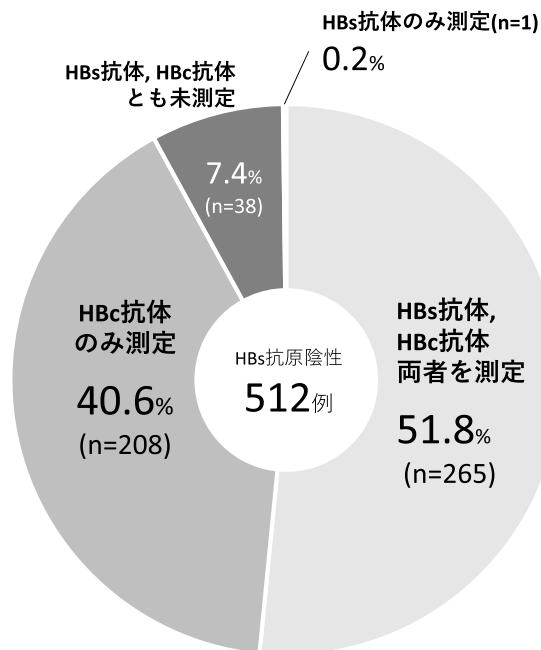


図2 HBs抗原陰性例におけるスクリーニングの実施状況（2017年度）

表2 HBs 抗原陰性例におけるスクリーニングの有無に関わる因子（単変量解析）

	HBsAg (-) (n=512)		P
	スクリーニング群 (n=265)	非スクリーニング群 (n=247)	
年齢 (平均±標準偏差)	63.8±12.2	65.3±13.0	0.168
性別 (男性/女性)	136/129	147/100	0.075
肝逸脱酵素 (平均±標準偏差)			
AST	26.1±17.0	25.5±24.4	0.762
ALT	25.4±36.2	21.2±19.2	0.103
基礎疾患別患者数			
固形癌	198	228	
血液腫瘍	62	15	
炎症性疾患	5	4	
血液腫瘍/その他の疾患	62/203	15/232	<0.001
治療方法別患者数			
RTX を含まない化学療法	177	175	
RTX を含む化学療法	21	5	
分子標的薬	33	23	
化学療法+分子標的薬	30	38	
MTX+CyA	4	6	
RTX を含む化学療法/その他の治療	21/244	5/242	0.002
診療科別患者数			
消化器外科	49	107	
血液腫瘍科	70	31	
呼吸器内科	46	11	
婦人科	27	24	
呼吸器外科	27	19	
泌尿器科	12	25	
耳鼻咽喉科	24	9	
その他	10	21	
内科/非内科	122/143	43/204	<0.001

AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, RTX : リツキシマブ
 MTX : メトトレキサート, CyA : シクロスポリンA.

表3 HBs 抗原陰性例におけるスクリーニングの有無に関わる因子（多変量解析）

	Odds 比	95%CI	p
性別			
男性	0.69	0.48-1.00	0.051
女性	Reference		
基礎疾患			
血液腫瘍	1.81	0.821-3.97	0.142
その他の疾患	Reference		
治療方法			
RTX を含む化学療法	1.12	0.353-3.53	0.852
その他の治療	Reference		
診療科			
非内科	0.32	0.192-0.522	<0.001
内科	Reference		

RTX : リツキシマブ.

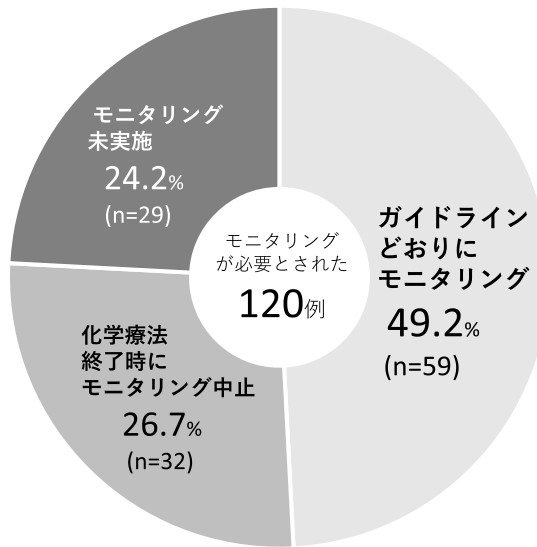


図3 HBV 感染既往歴に対するモニタリングの実施状況（2017年度）

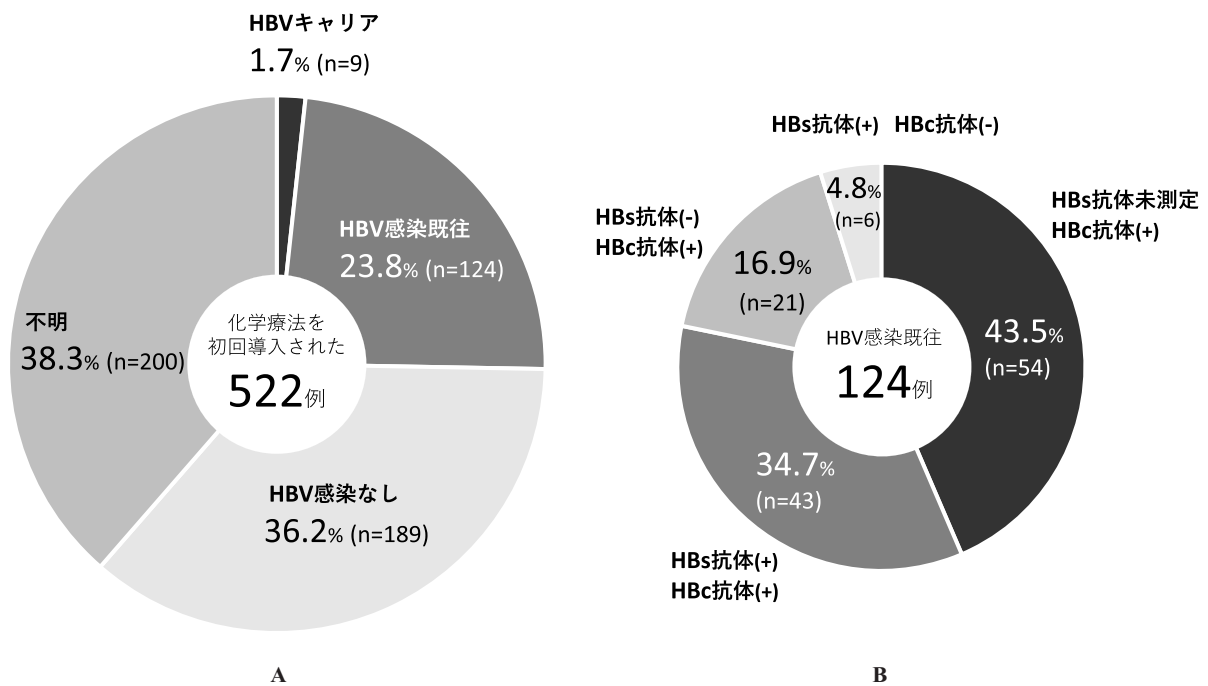


図4 福岡大学病院で免疫抑制・化学療法を実施された患者の HBV 感染状況（2017年度）
 A) 免疫抑制・化学療法初回導入から見た各群の割合. B) HBV 既往感染者における各抗体パターンの割合

考 察

HBV は成人で初感染しても、その多くは免疫機能により HBs 抗原の陰性化が起り、HBVDNA もやがて血中からは検出されなくなる。しかし実際は、HBV は体内からは排除されておらず、肝細胞内や末梢血単核球内に微量に存在している⁵⁾。通常であれば、生体の免疫反応で微量に存在する HBV は抑制されており肝炎を発

症することはない。しかし、免疫抑制療法や化学療法を行うと免疫機能が低下することにより、抑制されていた HBV が増殖し、血中にも HBVDNA が検出されるようになる。その後、免疫抑制療法や化学療法が中断・終了されると、HBV 感染肝細胞が回復した免疫機能により排除され、肝炎を発症する⁶⁾。今回の調査中に HBV 再活性化による肝炎発症例や NA 投与を必要とした症例は認めなかったが、免疫抑制・化学療法終了後に HBV 再活性化をきたす症例もあるため、引き続き注意

を要する。

HBV 再活性化による重症肝炎は、免疫抑制・化学療法導入前のスクリーニングと治療中及び終了後のモニタリングから構成されたガイドラインを遵守することで予防可能である。今回の調査では、1例を除いたすべての症例で HBs 抗原が測定されていたが、HBs 抗原陰性例の約半数において HBc 抗体と HBs 抗体の両者もしくはいずれかが測定されていなかった。特に HBs 抗原陰性例における HBs 抗体の測定率は52.0%と HBc 抗体の測定率92.4%に比べて低かった。HBs 抗体は、過去に HBV 感染がありその後治癒したことを示す抗体であり、HBc 抗体は過去の HBV 感染を示す抗体である。そのため、ガイドライン上は HBc 抗体と HBs 抗体はいずれか一方でも陽性になれば、HBV 感染既往例としてモニタリングを行う必要があるとされている。今回の調査でも、HBc 抗体が陰性であっても HBs 抗体が陽性となり、HBV 既往感染としての対応が必要と考えられた症例が少ないながらも存在しており、ガイドライン通り HBs 抗原陰性例に対しては HBs 抗体と HBc 抗体の両者の測定を徹底する必要があると考えられた。現在、当院では HBV 再活性化対策として、薬剤部から免疫抑制・化学療法を処方した担当医への注意喚起や免疫抑制・化学療法前に HBV 感染状況を記載するチェックシートが活用されている。しかし当院のチェックシートは、HBs 抗原や HBc 抗体を記載するようにはなっているが、HBs 抗体の記載項目はない。そのため HBs 抗体検査が免疫抑制・化学療法前の採血項目から漏れている可能性がある。具体的な対応策としては、化学療法前のチェックシートと各診療科で行う免疫抑制・化学療法前の採血項目の見直しが有効であろう。また今回の調査では、非内科系診療科において、スクリーニングが適切に行われていない症例が多かった。過去の報告でも、内科系診療科に比べて非内科系診療科では、ウイルス性肝炎患者診療において肝臓専門医との連携が不足するとされており⁷⁾、HBV 再活性化のスクリーニングにおいても同様の傾向があることが明らかとなった。該当する担当医への情報提供が必要であるが、それに加えて、薬剤部をはじめとする多職種がスクリーニングの実施確認や担当医に対する不足・追加項目の測定依頼を行うシステムの確立が有効である可能性がある。また、HBs 抗体・HBc 抗体検査は、抗体濃度が低い場合、免疫抑制・化学療法開始後の測定では陰性化することがあるため⁸⁾⁹⁾、必ず免疫抑制・化学療法開始前に検査するよう注意喚起も併せて行う必要がある。

HBV 既往感染者のモニタリングに関しても、免疫抑制・化学療法終了後少なくとも12か月間は行うというガイドラインに沿って適切にモニタリングされていたのは、必要症例の約半数であった。約4分の1の症例では

化学療法終了に伴ってモニタリングが中止されていた。上述の HBV 再活性化の機序からも明らかのように、免疫抑制・化学療法終了後は治療中よりもむしろ HBV 再活性化による肝炎のリスクは高くなる¹⁰⁾。そのため、この点は早急に是正する必要がある。将来的には、モニタリングに関しても、免疫抑制・化学療法導入時のスクリーニングと同様に薬剤部や外来化学療法室などの複数の部門でチェックを行うことができるシステムの構築が望まれる。

今回検討を行ったガイドラインは HBV 再活性化による重症肝炎の予防に有効であるが¹¹⁾、そのエビデンスは十分ではない。例えば、悪性リンパ腫に対するリツキシマブは HBV 再活性化リスクが高いとされているが^{12)~14)}、現行のガイドラインでは、薬剤や原疾患による再活性化リスクの違いはあまり考慮されず、医療経済的にも、リスクの比較的低い患者に対する HBVDNA のモニタリングや NA 投与にかかる医療費が高価となるといった問題がある¹²⁾。さらにこれから登場する新規分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬により HBV 再活性化に注意が必要な症例も増えると予測され、今後もガイドラインの見直しが必要である。免疫抑制・化学療法を行う医師は常に最新のガイドラインを熟知し、対応することが望まれるが、その対応は今後ますます複雑化し、困難となる可能性がある。

当院においては、ガイドライン策定前ではあるが HBV 非活動性キャリアに対して化学療法を行った後に劇症肝炎を発症した症例を経験しており、その後策定されたガイドラインに基づき HBV 再活性化予防の院内教育を複数回行っている。しかしながら、当院におけるガイドラインの遵守率は必ずしも良好でないことが今回の検討から明らかとなった。大学病院の特質上、医師の移動が頻繁であることもその原因と考えられる。

これらのリスクを回避するために肝臓専門医や担当部門による効率的な介入が行えるようなシステムの構築ならびに定期的な院内教育が必要である。

参 考 文 献

- 1) Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 43 : 209-220, 2006.
- 2) Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, Bernaudin F, Norol F, Cordonnier C, Bobin D, 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. *Transplanta-*

- tion. 66 : 616-619, 1998.
- 3) 坪内 博仁, 熊田 博光, 清澤 研道, 持田 智, 坂井田 功, 田中 榮司, 市田 隆文, 溝上 雅史, 鈴木 一幸, 與 芝 眞彰, 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.
 - 4) 日本肝臓学会. 『B型肝炎治療ガイドライン』. https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b. (参照2019-09-19)
 - 5) Rehmann 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.* 10 : 1104-1108, 1996.
 - 6) Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer, *Nat Rev Clin Oncol.* 9, 156-166, 2012.
 - 7) Takata K, Anan A, Morihara D, Yotsumoto K, Sakurai K, Fukunaga A, Tanaka T, Yokoyama K, Takeyama Y, Irie M, et al. The Rate of Referral of Hepatitis Virus Carriers to Hepatologists and the Factors Contributing to Referral. *Intern Med.* 56 : 1943-1948, 2017.
 - 8) 武田 祐子, 平島 正樹, 橋田 亨. 免疫抑制・化学療法によるB型肝炎発症予防における薬剤師の介入効果：化学療法施行時および終了後のフォローアップ体制構築とその評価. *医療薬学*, 43 : 18-25, 2017.
 - 9) Pei SN, Ma MC, Wang MC, Kuo CY, Rau KM, Su CY, Chen CH. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol.* 91 : 1007-1012, 2012.
 - 10) 持田 智. De novo B型肝炎—HBV再活性化予防のための基礎知識—大阪：医薬ジャーナル社, 2013.
 - 11) Matsuzaki T, Ohkubo K, Yuki M, Kawashima H, Matsunaga A. A Hospital-Based Analysis in the Department of Clinical Chemistry for the Patients with HBV Reactivation after Anti-Cancer or Immunosuppressive Therapy. *Rinsho Byori.* 63 : 297-304, 2015.
 - 12) Hwang JP, Huang D, Vierling JM, Suarez-Almazor ME, Shih YCT, Chavez-MacGregor M, Duan Z, Giordano SH, Hershman DL, Fisch MJ, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Hepatitis B Virus Screening and Management in Patients with Hematologic or Solid Malignancies Anticipating Immunosuppressive Cancer Therapy. *JCO Clin Cancer Inform.* 3 : 1-12, 2019.
 - 13) Seto WK, Chan TS, Hwang YY, Wong DK, Fung J, Liu KS, Dil H, Lam YF, Lie AK, Kwong YL, Yen MF. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma : a prospective study. *J Clin Oncol.* 32 : 3736-3743, 2014.
 - 14) Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, Fukushima N, Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, et al : Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation in B-Cell Lymphoma : A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis.* 61 : 719-729, 2015.
(令和 1. 10. 3受付, 令和 1. 11. 6受理)
- 「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」