

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献 No.
90036	2008/10/24	80638	レプトスピラ症	Infect Genet Evol 2008; 8: 529-533	コスタリカにおいて、レプトスピラ症の入院患者から分離されたレプトスピラは、Javanica血清群型に分類される新しい血清型で、Arenalと命名された。同じ地区の重症患者から分離された株も同じ血清型であったことから、この株は、この地域に流行する新規の高病原性の血清型であると考えられた。	
90029	2008/10/21	80614	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	American Society of Hematology/Press Releases 2008年8月28日	Blood誌のprepublished onlineに掲載されたヒツジにおける研究によると、輸血によるBSE伝播のリスクは驚くほど高い。エジンバラ大学で行われた9年間の研究は、BSEまたはスクレイピーに感染したヒツジからの輸血による疾病伝播率を比較した。その結果、BSEおよびスクレイピーとも輸血によりヒツジに効率よく伝播された。症状を呈する前のドナーから採取された血液によっても伝播することが示された。	31
90007	2008/09/26	80498	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Ann Neurol 2008; 63: 697-708	米国の国立プリオン病病因調査センターに2002年5月から2006年1月に紹介された患者11名(平均発症年齢62歳)を調べたところ、海綿状変性の型、PrP免疫染色パターンおよびマイクロブラークの存在が、既知のプリオン病とは異なり、通常の方法では典型的なプロテアーゼ抵抗性PrPは検出されなかった。我々はこれらをプロテアーゼ感受性プリオン病(PSP <sub>Pr</sub> )と名付けた。PSP <sub>Pr</sub> は、プリオン病の中では稀ではなく、我々のデータが示すよりもさらに多い可能性がある。	32
90055	2008/11/19	80714	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Cell 2008; 134: 757-768	マウスPrP <sup>Sc</sup> と混合させることによって折り畳み異常が起こったハムスターPrP <sup>C</sup> は、野生型ハムスターに対して感染性を起こす新規なプリオンを生成した。同様の結果は、反対方向でも得られた。PMCA増幅を繰り返すとin vitro産生プリオンの順応が起こる。このプロセスは、in vivoでの連続継代に観察される株の安定化を暗示させる。種の壁と株の生成がPrP折り畳み異常の伝播によって決定されることが示唆される。	33
90045	2008/10/29	80668	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	dailypress.com 2008年4月11日	米国Portsmouthで、脳変性疾患を呈し死亡した女性の死因を、vCJD疑いのため調査中である。MRIまたは脳スキャンの結果がアトランタの疾病対策センターに送付され、バージニア大学および国立プリオン病病因サーベイランスセンターで更に検査される。結果が出るまでには数ヶ月を要すると思われる。	
90030	2008/10/23	80632	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Emerg Infect Dis 2008; 14: 1406-1412	263Kスクレイピーの臨床症状を呈するハムスター22匹の尿にTSE感染性があることが示された。これらの動物の腎臓と膀胱のホモジネートは20000倍以上希釈してもTSE感染性があった。組織学的、免疫組織化学的分析では、腎臓における疾患関連PrPの散発的な沈着以外、炎症や病変は見られなかった。尿中のTSE感染性が、自然のTSEの水平感染に何らかの役割を果たす可能性がある。	34

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
90013	2008/09/29	80516	異型ク ロイツ フェルト ト・ヤコ ブ病	J Virol 2008; 82: 3697-3701	非典型的BSE株の1つであるBASE(またはBSE-L)の感染性およびヒトでの表現型を調べた。BASEウシ由来の脳ホモジネートを、ヒトプリオン蛋白を発現するトランスジェニック(Tg)マウスに接種したところ、60%が20-22ヶ月後に感染し、古典的BSEに関する報告より高い感染率であった。BASE感染ヒト化Tgマウス脳における病因性プリオンのアイソフォームは、元のウシBASEまたは孤発性ヒトプリオン病のものとは異なっていた。またBASEプリオンはリンパ向性であった。	
90045	2008/10/29	80668	異型ク ロイツ フェルト ト・ヤコ ブ病	Medgadget.com 2008年4月9日	カナダ QuebecのProMetic Life Science社は血液中のvCJDプリオンを除去する使い捨てフィルターを開発した。何百万ものペプチドをスクリーニングし、プリオンに最も親和性のあるものを探し、市販の樹脂に固定し、膜状にし、何層にも重ねた。本フィルターは汚染血液からのプリオン除去が可能であった。また、フィルターで処理したプリオン感染ハムスターの血液をプリオン非感染ハムスターに投与しても疾患は発現しなかった。	
90013	2008/09/29	80516	異型ク ロイツ フェルト ト・ヤコ ブ病	Microbiol Immunol 2007; 51: 1221-1231	感染動物モデルにおいても、血中のPrPresは白血球を除きめつたに検出されない。新規の酸性SDS沈殿法と高感度化学発光法とを組み合わせるにより、プロテイナーゼK耐性3F4反応性タンパクが、スクレイピー感染ハムスターの血漿中からは検出されるが、疑似感染ハムスターでは検出されないことが示された。血漿中においてPrPresは他の血漿タンパクと糖鎖を通じて凝集しており、スクレイピー感染ハムスター血漿において検出可能となったことが示唆された。	
90030	2008/10/23	80632	異型ク ロイツ フェルト ト・ヤコ ブ病	PLoS ONE 2008; 3: e2878	野生型マウスおよびヒトPrPを発現しているトランスジェニックマウスに、輸血関連vCJD感染第1号症例由来の脳材料を接種し、輸血によるヒト-ヒト間の2次感染後のvCJD病原体の性質について調べた。その結果、潜伏期間、臨床症状、神経病理学的特徴およびPrP型について、vCJD(輸血)接種群はvCJD(BSE)接種群と類似していた。vCJD病原体は、ヒトにおける2次感染により、有意な変化が起こらないことが明らかとなった。	35
90055	2008/11/19	80714	異型ク ロイツ フェルト ト・ヤコ ブ病	PLoS ONE 2008; 3: e3017	非定型BSE(BASE)に感染した無症候のイタリアの乳牛の脳ホモジネートをカニクイザルに脳内接種した。BASE接種サルは生存期間が短く、古典的BSEまたはvCJD接種サルとは異なる臨床的展開、組織変化、PrPresパターンを示した。感染牛と同じ国の孤発性CJD患者でPrPが異常なウエスタンプロットを示す4例のうち3例のPrPresに同じ生化学的特徴を認めた。BASEの霊長類における高い病原性および見かけ上孤発性CJDである症例との関連の可能性が示唆された。	36

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
90007	2008/09/26	80498	異型ク ロイツ フェル ト・ヤコ ブ病	Transfusion 2008; 48: 609- 619	ヒツジのリコンビナントPrP(rPrP)のヒツジにおける血 液クリアランスならびにスクレイパー関連フィブリル(SAF)静注後のPrPresへの曝露について調べた。rPrPのARR変異型は、VRQ変異型よりもより早く除去された。また、PrPcのARR変異型のクリアランスがVRQ変異型のクリアランスよりも大きいことが示された。rPrPの血漿クリアランスは、両腎臓摘出後は52%減少し、rPrP除去に腎臓が重要であることが示された。PrPresはSAF静注後は緩やかに除去された。	
90007	2008/09/26	80498	感染	56th Annual Meeting of the American-Society-of-Tropical-Medicine-and-Hygiene 1044	ヒト顆粒球アナプラズマ症(HGA)の発生率は、1999年以来2倍となった。原因病原体のAnaplasma phagocytophilumによる血液の安全リスクを調査するため、間接免疫蛍光法を用いてコネチカット州及びマサチューセッツ州の血液ドナーのA. phagocytophilumに対するヒトIgG抗体を測定した。その結果、2001年から2006年に採取された15,828ドナー血清中432例(2.7%)が抗体陽性であった。比較的高い陽性率が持続していることから、更なる調査が必要である。	
90045	2008/10/29	80668	感染	Transfusion 2008; 48: 1739- 1753	最近米国で承認された2つのフィブリノゲンおよびトロンピンについて、HIV、HCV、HBV、HAV、パルボウイルスB19およびvCJDに関する病原体感染リスクを評価した。これら血液製剤の製造過程では2つの異なった不活化および除去工程が使われている。全製剤とも1バイアル当たりの残存する病原体感染リスクは極めて低いことが示された。	37
90014	2008/09/29	80517	感染	Transfusion 2008; 48: 304- 313	血小板濃厚液におけるUVC照射の病原体不活化能を検討した。UVC照射は、血小板の品質に影響を及ぼさず、細菌(表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌および大腸菌)ならびに伝播性胃腸炎ウイルスなど広範なウイルス(HIVおよびシミアンウイルス40を除く)を不活化することができた。しかし、HIVのような血液感染性ウイルスに対応するには、UVC法をさらに最適化することが必要である。	
90014	2008/09/29	80517	感染	Transfusion 2008; 48: 697- 705	欧州の3つの血液センターにおけるアモトサレンおよびUVAによるフォトケミカル処理(PCT)過程のプロセスバリデーション試験を行った。フィブリノーゲンおよび第VIII因子はPCTにより平均26%減少したが、治療用血漿として十分なレベルを保持していた。他の凝固因子は対照FFPのレベルの81-97%であった。PCT処理済FFP中の凝固因子が治療用血漿に関する欧州規制および国内基準の範囲内に保持されることが示された。	
90014	2008/09/29	80517	感染	Vox Sanguinis 2008; 94: 315- 323	アモトサレンと紫外線A波で光化学処理した血小板(PCT-PLT)の輸血に関連する有害事象を調べるために能動的血液安全監視プログラムを実施した。患者1400名に7437件のPCT-PLTが輸血され、その内、68件が有害事象と関連付けられた。PCT-PLT輸血に関連した急性輸血反応は発現頻度が低く、ほとんどが軽度であった。	

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
90014	2008/09/29	80517	感染	Vox Sanguinis 2008; 95(Suppl. 1), 2A-S01-02	化学的または光化学的遺伝子修飾に基づいた血液製剤中の病原体不活化(PI)は広範囲のスペクトルの予防的アプローチである。溶媒界面活性剤(SD)およびメチレンブルー法は欧州の多くの国で使われている。アモトサレン(Intercept)、リポフラビンを用いた新しい方法が導入されている。リポフラビン、UVおよび可視光線を用いる血小板(PC)、血漿および赤血球のためのPI法が開発中である。	38
90040	2008/10/24	80645	狂犬病	ProMED-mail20080826.2660	1990年から2007年の中国における狂犬病発生傾向を調べた研究によると、最近8年間でヒト狂犬病症例数が急激に増加したことが明らかとなった。ヒト狂犬病は1990年から1996年の間は全国的な狂犬病ワクチン接種プログラムにより抑制され、わずか159症例が報告されただけであるが、2006年は3279症例と激増した。	39
90014	2008/09/29	80517	原虫感染	Emerg Infect Dis 2008; 14: 1013-1018	リーシュマニア症は生物媒介性疾患で、南ヨーロッパに定着しており、毎年700例近く、トルコを含めると3950例のヒトでの感染が報告されている。無症候症例は臨床症例の30~100倍とみられ、また飼犬の血清陽性率は25%と推定される。薬剤耐性Leishmania infantumがイヌを介して拡大するおそれもある。全ヨーロッパレベルでの研究が必要である。	40
90013	2008/09/29	80516	細菌感染	American Society for Microbiology 108th General Meeting 2008年6月1-5日	マサチューセッツの医療センターで品質管理のため使用された廃棄製剤、使用期限切れロット、アフエーシスの残りの人血清アルブミン製剤を入手し、クラミジアの有無を調べた。その結果、PCR及びウエスタンブロットにより、4社の20製剤全てにおいてクラミジアの存在が確認された。また、in vitro培養を行ったところ11検体(55%)でクラミジア生菌が生育した。	41
90030	2008/10/23	80632	細菌感染	Transfusion 2008; 48: 1520-1521	骨髓異形成症候群と汎血球減少症の79歳男性が、血小板輸血と続いて赤血球1単位の輸血を受けた。40分後に39.6°Cの発熱、硬直、背部痛、低血圧および低酸素症を呈し、輸血は中止された。患者は抗菌剤による治療で回復した。患者の血液および赤血球バッグの残存物からStreptococcus pneumoniae血清型4が検出された。赤血球輸血によるS pneumoniae感染の初めての症例である。	42
90014	2008/09/29	80517	細菌感染	Vox Sanguinis 2008; 94: 193-201	ルックバック調査でPropionibacterium acnes汚染が推定される血小板濃縮製剤(PC)の保存から輸血までを追跡したところ、輸血後の有害事象は見られなかった。In vitro試験でプロピオン酸菌属の臨床分離菌をPCに接種し、好氣的に22°Cで10日間保存という条件下での生育を調べたところ、細菌の生育は緩慢か生育を認めなかった。プロピオン酸菌属はPC保存条件下では増殖しないため、検出されないか、輸血後に検出されると考えられた。	

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
90014	2008/09/29	80517	細菌感染	第56回 日本輸血・細胞治療学会総会 2008年4月25-27日 WS-3-3	血小板濃厚液の輸血後に、TRALI様の急性呼吸不全と髄膜炎を併発し、血小板残液からBacillus cereusが検出された症例の報告である。TRALI様の急性呼吸不全を呈した際は、輸血後感染症も視野に入れた対応が必要である。髄膜炎併発例の報告はこれまでに無いが、輸血後感染症治療では髄液移行性も考慮した抗生剤選択が求められる。培養検査だけでなく、遺伝子検査まで施行することが、診断及び同一菌株の証明に重要である。	
90040	2008/10/24	80645	手足口病	WHO Representative Office in China 2008年5月19日	2008年3月下旬、中国Anhui省Fuyang市で未就学児3名が重症の肺炎と急激な悪化により死亡し、4月中旬までに15名の小児が同様の疾患で死亡した。調査の結果、エンテロウイルス71による手足口病と確定された。同市では、3月1日から5月9日の間に、6,049例報告され、353例が重篤で、22例が死亡した(致死率0.4%)。患者数は、4月の初めに増加し始めて、4月28日にピークに達し、5月5日以後減少した。	
90014	2008/09/29	80517	梅毒	SignOnSanDiego.com 2008年3月26日	カリフォルニア州サンディエゴ郡の年間梅毒症例数は、最低となった2000年の28例から昨年(2007年)は340例まで急増した。州の他の大都市の郡と比べて非常に急激な増加である。増加率は州全体の2倍以上、全国の3倍以上になる。州から派遣された5名の専門家チームは、梅毒と診断された人々と連絡をとって、性的パートナーを探し、検査を受けるよう勧めている。	



医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日 2008. 8. 18	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	新鮮凍結人血漿		研究報告の公表状況	Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H; Japan de novo Hepatitis B Research Group. Clin Infect Dis. 2008 Sep 1;47(5):e52-6.	公表国  日本	
販売名(企業名)	新鮮凍結血漿「日赤」(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」(日本赤十字社)					
21 研究報告の概要	<p>○日本においてB型肝炎の治癒後再燃した患者の劇症肝不全による死亡率 本邦において、新たにB型肝炎表面抗原が陽性化した552名のうち、B型肝炎の治癒後に再燃した患者は23名(4%)であることが判明した。このうち5名が劇症肝不全を発症し、死亡率は100%だった。B型肝炎再燃患者の転帰は、6名(26%)が肝臓関連死、11名(48%)が感染消失、6名(26%)が慢性化した。急性感染の患者(529名)では490名(93%)が自然治癒、16名(3%)が慢性化、21名(4%)が死亡となり、B型肝炎再燃患者の死亡率が急性感染患者と比較して有意に高いことが示された。B型肝炎再燃で劇症肝不全を発症した患者(5名)は、発症しなかった患者(18名)と比べて悪性リンパ腫の罹患率が高く、全員がリツキシマブを含む化学療法を受けていた。劇症肝不全を発症しなかった患者18名中16名がラミブジンの投与を受けていた。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等  新鮮凍結血漿「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」  血液を介するウイルス、 細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク
	報告企業の意見			今後の対応		
日本において、新たにB型肝炎表面抗原が陽性化した552名のうち、B型肝炎の治癒後に再燃した患者は23名(4%)で、急性感染患者と比較して劇症肝不全、慢性化、肝臓関連死に至る割合が高いことが判明したとの報告である。輸血後HBV感染症の調査では、化学療法などに伴うB型肝炎の再燃について考慮する必要がある。			日本赤十字社では、HBs抗原検査及びHBc抗体検査を実施することに加えて、HBVについて20プールでスクリーニングNATを行い、陽性血液を排除している。また、これまでの凝集法と比べて、より感度の高い化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)及び精度を向上させた新NATシステムを導入した。HBV感染に関する新たな知見等について今後も情報の収集に努める。			

## BRIEF REPORT

## Mortality Secondary to Fulminant Hepatic Failure in Patients with Prior Resolution of Hepatitis B Virus Infection in Japan

Takeji Umemura,<sup>1</sup> Eiji Tanaka,<sup>1</sup> Kendo Kiyosawa,<sup>1\*</sup> Hiromitsu Kumada,<sup>2</sup> and the Japan de novo Hepatitis B Research Group<sup>†</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Hepatology, and <sup>2</sup>Gastroenterology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, and <sup>†</sup>Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

**Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with resolved HBV infection was found in 23 (4%) of 552 newly hepatitis B surface antigen–positive patients in Japan. Because one-fourth of cases develop into fulminant hepatic failure and mortality is 100%, management of HBV reactivation in patients with resolved HBV infection should be discussed.**

Reactivation of hepatitis B virus (HBV) is becoming a well-recognized complication in patients with chronic HBV infection who are undergoing cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy [1–5]. HBV reactivation has a variety of manifestations, ranging from subclinical increases in transaminase activity to severe and potentially fatal fulminant hepatic failure (FHF). Because clinical studies have demonstrated that lamivudine therapy reduces the rate of HBV reactivation and mortality [6–9], prophylactic antiviral therapy is advised for HBV carriers at the onset of chemotherapy [10].

The clearance of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and the appearance of antibody to HBsAg, with normalization of liver function, is generally accepted as evidence of clinical and serologic recovery from acute hepatitis B. However, HBV replication has been shown to persist at low levels in the liver for decades [11–13], which may explain the recent increase in the rate of HBV reactivation in patients with resolved infection during or after chemotherapy and transplantation [1, 5, 14–

16]. Although reactivation led to FHF and even death in some cases [17–22], the incidence of and mortality associated with HBV reactivation have not been fully clarified in this context. Recently, a prospective study [23] from Hong Kong revealed that 3.3% of HBsAg-negative patients developed HBV reactivation after chemotherapy. In Japan, because ~20% of individuals are positive for at least 1 HBV marker [24], HBV reactivation during or after immunosuppressive treatment may become a critical issue in the near future. Thus, we investigated the mortality associated with and prevalence and clinical significance of HBV reactivation in Japanese patients with resolved HBV infection in a multicenter, cross-sectional study.

**Methods.** In 2005, we sent a questionnaire to 230 hospitals certified by the Japan Society of Hepatology; this included questions about patients who had become newly positive for serum HBsAg from January 2000 through December 2004 [25]. A total of 1239 patients were registered by 93 hospitals (40%). Of those patients, 55 were recorded as having experienced HBV reactivation after having resolved HBV infection, and the remaining 1184 patients were classified as having acute hepatitis B. Sixty-three (68%) of 93 hospitals responded to a second survey and provided information on 552 patients enrolled in this study; 23 of these patients developed HBV reactivation, and 529 had acute hepatitis B.

HBV reactivation was defined (according to a slight modification of the report by Hui et al. [23]) as a decrease in the level of antibody to HBsAg that was associated with the reappearance of HBsAg, a 3-fold elevation of serum alanine aminotransferase (ALT) level above normal, and detection of HBV DNA in serum during or after chemotherapy. The diagnoses of acute hepatitis B and FHF were defined as reported elsewhere [26]. Patients with other liver diseases were excluded. Serum HBV markers were determined as reported elsewhere [26]. Serum levels of HBV DNA were determined with use of Amplicor HBV Monitor kits (Roche Diagnostics) at each hospital when the patients were admitted. HBV genotypes were determined with use of the PCR-invader method, with genotype-specific probes [27]. This study was approved by the ethics committees of appropriate institutional review boards. Informed consent was obtained from each patient in accordance with the Helsinki Declaration.

The Mann-Whitney *U* test was used to analyze continuous variables. The  $\chi^2$  test with Yate's correction was used for analysis of categorical data. In cases in which the number of patients was <5, Fisher's exact test was used. *P* ≤ .05 was considered to

Received 25 March 2008; accepted 16 May 2008; electronically published 21 July 2008.

\* Present affiliation: Nagano Red Cross Hospital, Nagano, Japan.

† Members of the study group are listed at the end of the text.

Reprints or correspondence: Dr. Takeji Umemura, Dept. of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan (tmemura@shinshu-u.ac.jp).

Clinical Infectious Diseases 2008; 47:e52–6

© 2008 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.  
1058-4838/2008/4705-00E2\$15.00

DOI: 10.1086/590968



be statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS, version 15.0J (SPSS).

**Results.** We first compared the demographic, clinical, and virologic features of the 23 patients who experienced HBV reactivation with those of the 529 patients with acute hepatitis B (table 1). The reactivation group had a significantly higher median age and median serum HBV DNA level ( $P < .001$ ) and significantly lower peak ALT and albumin levels ( $P < .001$ ). Although HBV genotype was not determined for one-half of the patients with acute hepatitis B, marked differences in the distribution of genotypes were seen; HBV type A occurred less frequently ( $P = .003$ ) among patients with HBV reactivation than among those with acute hepatitis. However, HBV type B occurred more frequently among patients with HBV reactivation ( $P < .001$ ).

FHF was more common among patients with HBV reactivation than among those with acute hepatitis ( $P = .048$ ). Of the 23 cases of HBV reactivation, 6 (26%) resulted in liver-related death, 11 (48%) resolved, and 6 (26%) led to chronic hepatitis B. In contrast, of the 529 cases of acute hepatitis B, 490 (93%) were self-limited, 16 (3%) became chronic, and 21 (4%) resulted in death. These results revealed that liver-related mortality was significantly higher in the group with HBV reactivation than in the group with acute hepatitis ( $P < .001$ ).

We then compared the clinical features of FHF between the groups (table 2). Patients with HBV reactivation had a higher median age, significantly lower peak ALT levels ( $P = .006$ ),

higher HBV DNA levels ( $P = .035$ ), and higher mortality ( $P = .031$ ) than did patients with acute hepatitis B.

Malignant lymphoma-associated morbidity was significantly higher among patients with HBV reactivation who developed FHF than among those who did not develop FHF (table 3). A rituximab-containing treatment regimen was administered to all patients who experienced FHF, compared with only 4 (22%) of 18 patients who did not experience FHF ( $P = .004$ ). Lamivudine was administered to 16 (89%) of 18 patients who did not experience FHF and to all patients who experienced FHF at 7 and 20 days after hospital admission, respectively; this suggests that lamivudine treatment could not prevent FHF after HBV reactivation. Eventually, liver-related mortality occurred exclusively in patients who experienced FHF. There were no statistically significant differences between the 2 subgroups regarding HBV markers.

**Discussion.** Although a prospective study by Hui et al. [23] revealed that the incidence of HBV reactivation among HBsAg-negative patients after chemotherapy was 3.3%, there are no data available on HBV reactivation in Japan. In our nationwide cross-sectional study, a total of 552 newly HBsAg-positive patients were registered from 63 tertiary care hospitals. Overall, HBV reactivation was found in 4% of patients with resolved infection after chemotherapy. Serum and liver samples were not available before chemotherapy for most of these patients; therefore, we were unable to prove specifically whether reactivation was a result of occult or acute HBV infection. However,

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with hepatitis B virus (HBV) reactivation, compared with those of patients with acute hepatitis B.**

Characteristic	Patients with HBV reactivation	Patients with acute hepatitis B	P
Age, median years (95% CI)	63 (39–83)	33 (19–64)	<.001
Male sex	14/23 (61)	374/529 (71)	NS
Peak ALT level, median IU/L (95% CI)	929 (137–2441)	2300 (299–6626)	<.001
Peak bilirubin level, median mg/dL (95% CI)	10.3 (0.3–58.6)	6.4 (1.0–23.7)	NS
Lowest albumin level, median g/dL (95% CI)	3.2 (2.1–3.7)	3.6 (2.7–4.2)	<.001
Most prolonged PT%, median % (95% CI)	65.0 (10.2–121.4)	75.0 (11.0–103.1)	NS
HBV DNA level, median log copies/mL (95% CI)	7.5 (4.0 to >7.6)	5.5 (2.6 to >7.6)	<.001
Genotype			
A	0/19 (0)	57/232 (25)	.003
B	8/19 (42)	27/232 (12)	<.001
C	11/19 (58)	141/232 (61)	NS
Other	0/19 (0)	7/232 (3)	
Treatment			
Lamivudine	20/23 (87)	118/529 (22)	<.001
IFN	5/23 (22)	12/529 (2)	<.001
Fulminant hepatic failure	5/23 (22)	45/529 (9)	.048
Liver-related death	6/23 (26)	21/529 (4)	<.001

**NOTE.** Data no. (%) of patients, unless otherwise indicated. ALT, alanine aminotransferase; NS, not statistically significant; PT, prothrombin time.

**Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients with hepatitis B virus (HBV) reactivation who experienced fulminant hepatic failure (FHF), compared with those of patients with acute hepatitis B who experienced FHF.**

Characteristic	Patients with FHF		P
	With HBV reactivation	With acute hepatitis B	
Age, median years (95% CI)	63 (47-64)	48 (18-72)	.029
Male sex	3/5 (60)	26/45 (58)	NS
Peak ALT level, median IU/L (95% CI)	907 (359-1823)	5995 (589-11,858)	.006
Peak bilirubin level, median mg/dL (95% CI)	20.8 (10.2-45.7)	9.9 (4.9-30.5)	.099
Lowest albumin level, median g/dL (95% CI)	2.6 (2.1-3.0)	2.9 (1.9-3.9)	NS
Most prolonged PT%, median % (95% CI)	22.0 (8.7-32.3)	16.0 (0.2-37.0)	NS
HBV DNA level, median log copies/mL (95% CI)	7.6 (5.6 to >7.6)	5.7 (2.6 to >7.6)	.035
Genotype			
A	0/5 (0)	2/16 (13)	NS
B	1/5 (20)	3/16 (19)	NS
C	4/5 (80)	11/16 (69)	NS
Received lamivudine treatment	5/5 (100)	29/45 (81)	NS
Liver-related death	5/5 (100)	21/45 (47)	.031

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. ALT, alanine aminotransferase; NS, not statistically significant; PT, prothrombin time.

because all patients were negative for HBsAg and positive for antibody to hepatitis B core antigen before treatment, we presumed that reactivation was occult in nature.

In our study, patients who experienced HBV reactivation were significantly older and had lower serum albumin levels, compared with patients with acute hepatitis B. The immune status of many patients may have been further decreased by cytotoxic chemotherapy. Approximately 20% of the patients who experienced HBV reactivation developed FHF. Surprisingly, mortality was 100%, implying that FHF in these cases is severe. Both the prevalence of and mortality associated with FHF were significantly higher among patients who experienced HBV reactivation than among those with acute HBV infection. Although the group with HBV reactivation also had lower albumin levels at the onset of lamivudine therapy, the development of FHF could not be predicted from this study. Thus, it is crucial to prevent FHF in patients with HBV reactivation with use of agents other than—or complimentary to—lamivudine. Unfortunately, preemptive therapy is not recommended because of the difficulties in detecting reactivation. Hui et al. [23] recommended monthly testing of HBV DNA levels and immediate antiviral therapy when levels are 100-fold the levels before chemotherapy. However, this strategy is still controversial [28, 29] and needs testing in a randomized study.

A recent study revealed that HBV type Bj and G1896A mutations were independently associated with a fulminant outcome in patients with acute HBV infection [30]. However, HBV genotype, serum HBV DNA level, or mutations in G1896A or A1762T/G1764A did not influence the development of FHF in patients who experienced HBV reactivation in this study. HBV

reactivation in patients infected with HBV genotype A was also not found in this study, which may be explained by the fact that this genotype occurs in only 1.7% of patients with chronic hepatitis B in Japan [31].

Because our study and other studies [23] have confirmed that HBV reactivation can be fatal, we need to emphasize greater testing of HBV markers, including antibody to hepatitis B core antigen, antibody to HBsAg, and HBV DNA levels before administration of chemotherapy, especially therapy containing rituximab. Patients with resolved HBV infection should be routinely monitored for liver function and HBV DNA levels, and antiviral therapy should be administered immediately when evidence of HBV reactivation is found.

In conclusion, HBV reactivation is found in 4% of newly HBsAg-positive patients with resolved HBV infection in Japan. One-fourth of cases of HBV reactivation develop into FHF, and mortality is extremely high. Because our study was unable to distinguish HBV reactivation from occult HBV infection and could not clarify whether antiviral therapy was effective, a prospective study is being planned to clarify the mechanism of HBV reactivation and the benefits of antiviral therapy.

**Japan de novo Hepatitis B Research Group.** Tetsuya Ishikawa (Aichi Medical University), Takaaki Otake (Asahikawa Medical University), Kunihide Ishii (Asakura Hospital), Ken-ichi Fukai (Chiba University), Yoichi Hiasa and Morikazu Onji (Ehime University), Yuichi Tanabe (Fukuoka City Hospital), Kozou Fujio (Fukuyama City Hospital), Tatsuhiro Sakata (Fukuyama Medical Center), Eiichi Tomita (Gifu Municipal Hospital), Hideki Hagiwara (Higashiosaka City General Hospital), Mikiya Kitamoto (Hiroshima Prefectural Hospital), Shoichi

**Table 3. Demographic and clinical characteristics of patients with hepatitis B virus (HBV) reactivation who did and did not experience fulminant hepatic failure (FHF).**

Characteristic	Patients with HBV reactivation		P
	Experienced FHF (n = 5)	Did not experience FHF (n = 18)	
Age, median years (95% CI)	63 (47–64)	63 (39–78)	NS
Male sex	3 (60)	11 (61)	NS
Peak ALT level, median IU/L (95% CI)	907 (359–1823)	1016 (124–2524)	NS
Peak bilirubin level, median mg/dL (95% CI)	20.8 (10.2–45.7)	7.6 (0.3–24.9)	.094
Lowest albumin level, median g/dL (95% CI)	2.6 (2.1–3.0)	3.3 (2.2–3.6)	.015
Most prolonged PT%, median % (95% CI)	22.0 (8.7–32.3)	77.5 (18.0–101.8)	<.001
ALT level, <sup>a</sup> median IU/L (95% CI)	176 (83–1035)	266 (58–1690)	NS
Bilirubin level, <sup>a</sup> median mg/dL (95% CI)	0.7 (0.4–7.2)	0.7 (0.3–13.6)	NS
Albumin level, <sup>a</sup> median g/dL (95% CI)	3.4 (2.5–3.5)	3.9 (2.8–4.5)	.035
PT%, <sup>a</sup> median % (95% CI)	42.2 (16.4–46.4)	83.7 (38.7–123.5)	NS
HBV DNA level, median log copies/mL (95% CI)	7.6 (5.6 to >7.6)	7.5 (4.0 to >7.6)	NS
<b>Genotype</b>			
Bj	1 (20)	7/14 (50)	NS
C	4 (80)	7/14 (50)	NS
<b>Mutation</b>			
G1896A	4 (80)	5/12 (42)	NS
A1762T/G1764A	2 (40)	2/12 (17)	NS
Non-Hodgkin lymphoma	5 (100)	8 (44)	.046
Received a rituximab-containing treatment regimen	5 (100)	4 (22)	.004
<b>Treatment</b>			
Lamivudine	5 (100)	16 (89)	NS
IFN	1 (20)	4 (22)	NS
Liver-related death	5 (100)	1 (6)	<.001

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. ALT, alanine aminotransferase; NS, not statistically significant; PT, prothrombin time.

<sup>a</sup> Laboratory data are from the start of lamivudine therapy.

Takahashi (Hiroshima University), Yuji Oka (Hitachi General Hospital), Koichi Abe (Iwate Medical University), Makoto Oke-tani and Hirohito Tsubouchi (Kagoshima University), Akito Sakai (Kanazawa University), Mutsumi Tsuchishima (Kana-zawa Medical University), Gotaro Yamada (Kawasaki Medical University), Yoshihiro Akahane (Kofu Municipal Hospital), Akihide Masumoto (Kokura National Hospital), Hiroyuki Shi-momura (Kurashiki Central Hospital), Tatsuya Ide (Kurume University), Masahito Minami (Kyoto Prefectural University), Sawako Inoue (Kyushu University), Michimori Kono (Matsue City Hospital), Motoo Iwasa (Mie University), Naoya Murash-ima (Mishuku Hospital), Shigehiko Sainokami (Mizusawa Hos-pital), Masayuki Kurosaki Musashino Red Cross Hospital), Toru Ishikawa (Nagaoka Red Cross Hospital), Hiroshi Yatsuhashi (Nagasaki Medical Center), Shogo Okoshi (Niigata Uni-versity), Kenji Soga (Nippon Dental University Niigata), Shi-getoshi Fujiyama (NTT West Japan Kyushu Hospital), Yuji Kato (Oita Prefectural Hospital), Tetsuo Takehara and Morikazu Seki (Osaka University), Hiromasa Yoshihara (Osaka Rosai Hospi-tal), Tadakazu Sekine (Saiseikai Kawaguchi General Hospital),

Shuichi Miyase (Saiseikai Kumamoto Hospital), Tomoteru Ka-mimura (Saiseikai Niigata Daini Hospital), Shuichi Kubo (Sais-eikai Yokohama Nanbu Hospital), Yoshiyasu Karino (Sapporo-Kosei General Hospital), Masamichi Nagasawa (Seirei Hamamatsu General Hospital), Takayoshi Ito (Showa Univer-sity), Chiaki Okuse (St. Marianna University), Akira Sato (St. Marianna University Yokohama City Seibu Hospital), Atsushi Tanaka (Teikyo University), Jong-Hon Kang (Teine Keijinkai Hospital), Yoshiyuki Ueno (Tohoku University), Yusei Ikeda (Tokyo Kosei Nenkin Hospital), Naoaki Hashimoto (Tokyo Teishin Hospital), Takuji Yamada (Tomei Atsugi Hospital), Kenji Ikeda (Toranomom Hospital), Mari Kawakami (Tottori University), Terumi Takahara (Toyama University), Sumio Ka-wata (Yamagata University), Takahiro Kodama (Yamaguchi Grand Center), and Takaaki Ikeda (Yokosuka Kyou-sai Hospital).

#### Acknowledgments

**Financial support.** Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (to K.K.) and Viral Hepatitis Research Foundation of Japan (to T.U.).

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

## References

1. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975; 68:105-12.
2. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975; 2:528-30.
3. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94:744-8.
4. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982; 96:447-9.
5. 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.
6. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred pre-emptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125:1742-9.
7. Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT, Chen TY, Su WC, Tsao CJ. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004; 83:270-5.
8. 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.
9. Yeo W, Ho WM, Hui P, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88:209-15.
10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
11. Kuhns M, McNamara A, Mason A, Campbell C, Perrillo R. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992; 103:1649-56.
12. Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, Waggoner JG, Hoofnagle JH. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18:1313-8.
13. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994; 93:230-9.
14. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66:616-9.
15. Seth P, Alrajhi AA, Kagevi I, et al. Hepatitis B virus reactivation with clinical flare in allogeneic stem cell transplants with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:189-94.
16. Kempinska A, Kwak EJ, Angel JB. Reactivation of hepatitis B infection following allogeneic bone marrow transplantation in a hepatitis B-immune patient: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1277-82.
17. 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.
18. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003; 102:1930.
19. Sarrecchia C, Cappelli A, Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. *J Infect Chemother* 2005; 11:189-91.
20. Law JK, Ho JK, Hoskins PJ, Erb SR, Steinbrecher UP, Yoshida EM. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005; 46:1085-9.
21. Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern Med* 2006; 45:721-4.
22. Kitano K, Kobayashi H, Hanamura M, et al. Fulminant hepatitis after allogeneic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promoter region. *Eur J Haematol* 2006; 77:255-8.
23. 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.
24. Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T, et al. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan: community-acquired infection. The South Kiso Hepatitis Study Group. *Gastroenterology* 1994; 106:1596-602.
25. Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 2006; 45:747-8.
26. Umemura T, Tanaka E, Ostapowicz G, et al. Investigation of SEN virus infection in patients with cryptogenic acute liver failure, hepatitis-associated aplastic anemia, or acute and chronic non-A-E hepatitis. *J Infect Dis* 2003; 188:1545-52.
27. Tadokoro K, Kobayashi M, Yamaguchi T, et al. Classification of hepatitis B virus genotypes by the PCR-invader method with genotype-specific probes. *J Virol Methods* 2006; 138:30-9.
28. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:936-62.
29. Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Kinetics of hepatitis B virus reactivation after chemotherapy: more questions than answers. *Gastroenterology* 2006; 131:1656 (author reply: *Gastroenterology* 2006; 131:1657).
30. Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44:326-34.
31. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* 2001; 33:218-23.

医薬品 研究報告 調査報告書

<p>識別番号・報告回数</p>			<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2008. 6. 23</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>(製造販売承認書に記載なし)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>FDA, CBER. 2008 May 20; Available from: URL: <a href="http://www.fda.gov/cber/gdlns/reentrybld.htm">http://www.fda.gov/cber/gdlns/reentrybld.htm</a></p>	<p>公表国  米国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>合成血-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射合成血-LR「日赤」(日本赤十字社)</p>					
<p>研究報告の概要</p>	<p>○業界向けガイダンス案:B型肝炎コア抗体(抗HBc抗体)検査陽性により供血延期となった供血者の供血再開(リエントリー)についての適格性確認方法 米国食品医薬品局(FDA)は、B型肝炎コア抗体が陽性となったために供血延期となった供血者のリエントリー・アルゴリズムを提案するガイダンス案を発表した。これまで、HBc抗体が2回以上陽性となった供血者は無期限に供血延期とされていた。FDAの試算では、1980年代後半から90年代にかけて、HBc抗体が偽陽性だったために供血延期となった人は毎年約21,500名にのぼり、これまでに20万人以上の供血適格者が供血できなくなっている。 本ガイダンスでは、HBc抗体検査が2回目に陽性となった後、8週間以上経ってから高感度のHBV NATによってHBV感染が否定された場合は供血可能となる。フォローアップの際に、HBV NAT陽性、HBs抗原繰り返し陽性、HBc抗体繰り返し陽性のいずれかに該当する場合は無期限供血延期となる。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>合成血-LR「日赤」 照射合成血-LR「日赤」</p> <p>血液を介するウイルス、 細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク</p>
	<p>報告企業の意見</p> <p>米国食品医薬品局(FDA)は、B型肝炎コア抗体が陽性となったために供血延期となった供血者のリエントリー・アルゴリズムを提案するガイダンス案を発表したとの報告である。米国ではもともとHBV感染者が少なくワクチンも普及していることから、日本と状況は異なるが、偽陽性者のリエントリーの方法としては参考になると考えられる。</p>	<p>今後の対応</p> <p>日本赤十字社では、HBs抗原検査及びHBc抗体検査を実施することに加えて、HBVについて20プールでスクリーニングNATを行い、陽性血液を排除している。HBV感染に関する新たな知見等について今後も情報の収集に努める。また、これまでの凝集法と比べて、より感度の高い化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)及び精度を向上させた次世代NATを導入した。</p>				

