

A Case of Reactivation of Hepatitis B and Fulminant Hepatitis which developed 3 months following Chemotherapy Including Rituximab in a Patient with Lymphoma

Tae Won Lim,¹ Hee Tack Oh,¹ Seung Un Song,¹ Hae Won Lee,¹ Ji Yeon Kim,¹ Seon Ja Park²

¹Department of Gastroenterology, Dae-Dong Hospital, Busan, Korea

²Department of International Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

림프종 환자에서 Rituximab을 포함하는 항암 화학 요법 종료 3개월 후 발생한 B형 간염의 재활성화 및 전격성 간부전 1예

임태원,¹ 오희택,¹ 송승언,¹ 이혜원,¹ 김지연,¹ 박선자²

¹ 대동병원 소화기 내과 ²고신대학교 의과대학 내과학교실

Since Wands et al. reported for the first time in 1975 the reactivation of the hepatitis B virus in hematologic disease patients who had been receiving chemotherapy, the efficacy of chemotherapy and immunosuppressants has improved. As a result, the frequency of the reactivation of hepatitis B is increasing. Reported herein is a case of a non-Hodgkin lymphoma patient in her 70s who was suspected to have had HBsAg negative/anti-HBs negative occult HBV infection. The patient experienced fulminant hepatitis caused by the reactivation of hepatitis B, and died three months after the R-CHOP regimen was completed. In the HBsAg negative plus HBV DNA-negative case, there were few instances of viral activation of HBV. In this case, antiviral therapy was needed when the patient was confirmed to have become HBV DNA positive through regular monitoring, but its necessity is often overlooked, unlike the preemptive antiviral treatment in the HBsAg positive cases.

Key Words: Chemotherapy, Hepatitis B virus, Immunosuppression

B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)의 재활성화는 1975년 Wands 등에 의해 항암 화학 요법을 받는 혈액질환 환자에서 처음으로 보고되었으며 현재까지 여러 임상사례들을 통해 알려져 있다.^{1,2}

B형 간염 바이러스에 감염된 후 회복기를 지나면 수개월 이내에 B형 간염 바이러스 표면항원(HBsAg)이 소실되고 중화

항체인 B형 간염 바이러스 표면항원에 대한 항체(anti-HBs) 및 면역 글로불린 G형의 Hepatitis B core antigen에 대한 항체(anti-HBc)가 생성된다.³ 그러나 B형 간염 바이러스 감염에서 회복되어 혈액 내에 B형 간염 바이러스가 소실되었다라도 간조직 내에 낮은 수준의 B형 간염 바이러스는 여전히 존재함이 알려져 있다.^{3,4} 이처럼 HBsAg 음성인 환자의 혈액에서 HBV DNA 유무와 상관없이 간 조직에서 HBV DNA

Corresponding Author : Tae Won Lim, Department of Internal Medicine, Dae-Dong Hospital, 187, Chungyuldae-ro, Dongrae-gu, Busan, 607-711, Korea
TEL: +82-51-550-9615 FAX: +82-51-553-7575 E-mail: twoni@hanmail.net

Received : December 27, 2013
Revised : December 27, 2013
Accepted : February 14, 2014

가 검출되는 경우를 B형 간염 바이러스의 잠재 감염(occult HBV infection)이라 하며, 면역체계가 바이러스를 제압하고 있는 상태를 의미한다.⁵ 따라서 이러한 경우 바이러스가 증식력이 없는 상태라 할지라도 항암 화학 요법, 장기간의 스테로이드 사용 등 환자의 면역이 약화되는 경우에는 B형 간염 바이러스가 증식성을 얻어 재활성화에 따른 간염이 발생할 수 있다.

재활성 간염은 이전에는 혈액질환에서 강력한 세포독성 약제를 사용하는 항암 화학 요법 후 발생한 사례가 대부분이었으나, 최근에는 장기이식이 활발해지면서 면역억제제를 장기 투여하는 경우가 많아지고 항암제 및 면역억제제의 효능이 보다 향상되고 강력해지면서 혈액질환 뿐만 아니라 유방암, 간암, 폐암 및 류마티스 질환 등을 치료하는 환자군에서도 재활성 간염의 빈도가 증가하는 추세에 있다.^{1,2}

우리나라는 B형 간염 바이러스 유병률이 다른 OECD 국가들과 비교했을 때 높아 이러한 재활성 간염의 발생 위험도 상대적으로 크기 때문에 중양환자를 진단하고 치료를 할 때 더욱 충분한 주의를 기울일 필요가 있다.

저자들은 71세인 HBsAg 음성/anti-HBs 음성인 비호지킨 림프종 환자에서 R-CHOP regimen을 통한 치료 종료 3개월 후 B형 간염 재활성화 및 전격성 간염으로 인한 사망 사례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례 보고

환자 : 김OO, 71세, 여자, 155 cm, 63 kg

주소 : 4일전부터 발생한 황달, 식욕 부진, 전신 권태감

현 병력: 상기 증상으로 본원 내원하였으며 신체진찰 소견에서 맥박 분당 88 회, 호흡 분당 17 회, 혈압 114/83 mmHg로 정상이었으며 의식은 명료하였다. 흉부검진에서 이상 소견

은 없었으며, 복부검진에서도 장음은 정상이었고, 압통 및 반발통도 없었다. 혈액 검사 소견에서 아스파테이트 아미노 전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노 전이효소(alanine aminotransferase, ALT)를 비롯한 간기능 검사 수치들이 전반적으로 크게 상승한 것으로 확인되어 복부 전산화단층촬영을 시행하였다. 복부 전산화단층촬영에서 간경변증이나 간종양을 시사하는 소견은 관찰되지 않았고 담관의 폐쇄나 말초 담관의 확장 소견도 관찰되지 않았으며 담낭의 벽은 두꺼워져 있어 간염에 의한 이차적인 변화로 추정되었다(Fig. 1).

환자는 8개월 전 좌측 경부 종물을 주소로 본원 이비인후과 외래 내원하여 시행한 경부 전산화단층촬영에서 림프종으로 추정 (Fig. 2)되어 상급병원으로 전원 후 경부 림프절 절제 생검 상 미만성 거대 B세포 림프종(Diffuse Large B Cell Lymphoma)(Fig. 3) IIIA 병기로 진단받고 각 주기별로 anti-CD20 단클론항체인 rituximab 900mg과 Cyclophosphamide 1800mg, Adriamycin 120mg, Vincristine 2mg, Prednisone 100mg을 병합 투여하는 항암 화학 요법(R-CHOP)을 6주기에 걸쳐 3개월 전에 완료한 후 완전 관해된 과거력이 있었으며 이후 3개월간 R-CHOP 치료를 시행한 병원에서 추적 관찰 없이 집에서 지내온 상태였다. 40년 전 만성 B형 간염을 진단 받았다고 하였으나 추적관찰 없이 지내왔으며, R-CHOP 치료를 시행하는 동안에도 항바이러스제는 투여 받지 않았다. 고혈압, 당뇨병, 결핵 및 기타 호흡기 질환 등의 과거력은 없었고 수술, 수혈, 침 시술을 받은 병력도 없었으며 한약재나 건강보조식품 등의 약물 복용력 또한 없었다.

검사실 소견: 일반 혈액 검사에서 백혈구 $3,270/\text{mm}^3$ (호중구 66.9%, 림프구 16.5%, 호산구 2.5%), 혈색소 12.0 g/dL, 헤마토크리트 36.7%, 혈소판 $89,000/\text{mm}^3$, 프로트롬빈 시간 35.6초(24%), INR 3.198였고 혈액 화학 검사에서 혈청 AST 2461 IU/L, ALT 2329 IU/L, 알부민 2.9 g/dL, 총 빌리루빈 15.0 mg/dL, 직접 빌리루빈 9.09 mg/dL, 감마 글루타밀 전이효소(gamma glutamyl transpeptidase, gamma GTP) 166

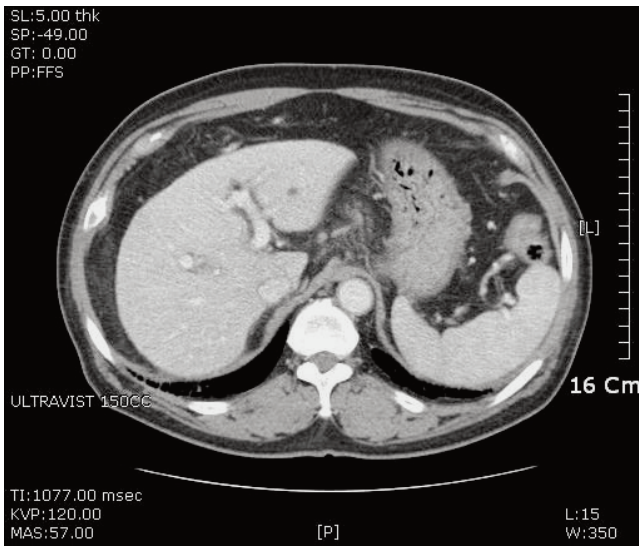


Figure 1A

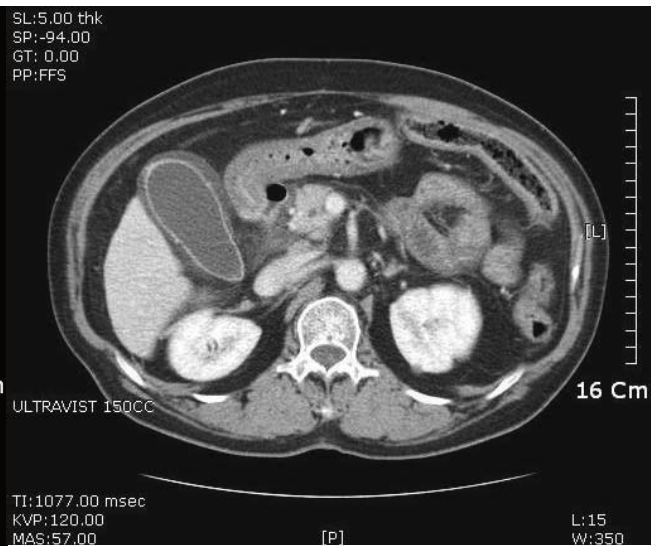


Figure 1B

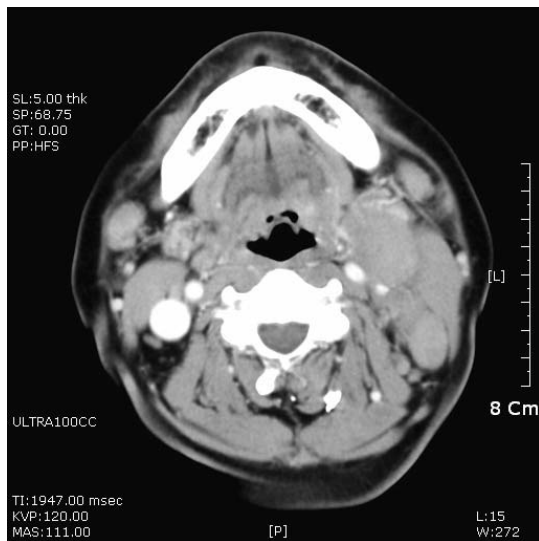


Figure 2

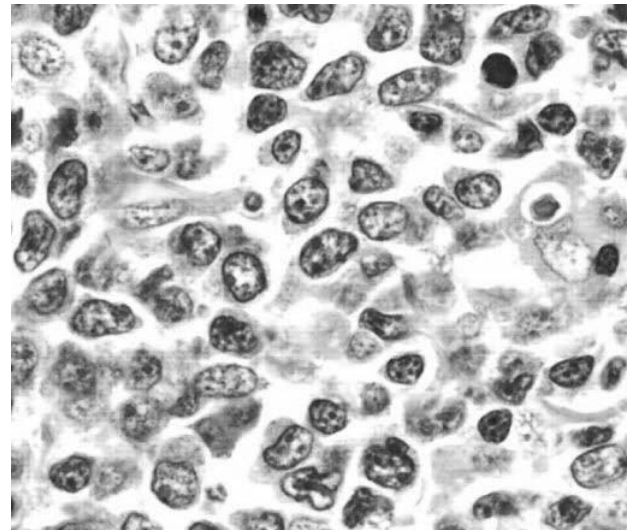


Figure 3

IU/L, 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP) 570 IU/L, 혈액요소질소 7.8 mg/dL, 크레아티닌 0.4 mg/dL 였으며 그 밖에 암모니아, 전해질 등은 정상 소견을 보였다. 8개월전 본원 효소면역검사에서 HBsAg 음성(0.16 IU/mL), anti-HBs 음성(3.1 IU/mL), Hepatitis C virus에 대한 항체 (anti-HCV) 음성이었으며 IgM anti-HBc, IgG anti-HBc 검사는 시행하지 않았다. 입원 후 급성 간염의 원인 감별을 위하여 간염 바이러스 표지자 검사를 다시 시행하였고 그 결과 HBsAg 양성(>1000 IU/mL), anti-HBs 음성(3.1 IU/mL) IgM anti-HBc 음성, IgG anti-HBc 양성, HBeAg 음성, anti-HBe

음성, anti-HCV 음성, hepatitis A virus에 대한 IgM형 항체 음성, HBV DNA 481,000,000 copies/mL였다(Table. 1).

치료 및 임상경과: IgG anti-HBc에 대한 R-CHOP 치료 전 검사 결과가 없기는 하나 과거 감염 후 잠재 감염 상태였던 HBV의 R-CHOP 치료와 연관된 재활성화에 의한 간염의 가능성이 매우 높다고 판단하여, Ursodeoxycholic acid(600 mg/day) 등 보존적 치료와 함께 경구 항바이러스제인 Entecavir 0.5mg 1일 1회 투여를 시작하였다. 다음 날 환자가 R-CHOP 치료를 시행한 대학병원에서 치료받기 위하여 전

Table. 1 Serial of Immunologic findings

	8 month ago	HD#1
HBsAg	Negative	Positive
anti-HBs	Negative	Negative
HBeAg		Negative
anti-HBe		Negative
IgM anti-HBc		Negative
IgG anti-HBc		Positive
HBV DNA (copies/mL)		4.81×10^8
HAV Ab IgM		Negative
HAV Ab IgG		Positive
anti-HCV	Negative	Negative

HD: hospital day

원하였고, 전원 후 AST, ALT는 점차 호전 보였으나 황달은 점점 심해지면서 혈청 빌리루빈은 지속적으로 상승하고 프로트롬빈 시간 연장이 계속되었고 전원 6일째 혈청 암모니아 269로 상승하면서 간성 혼수 발생 등(Table. 2) 간부전으로 진행하여 간이식을 준비하던 중 사망하였다. 최종적으로 R-CHOP 치료를 시행한 병원에서 항암 요법 전 HBsAg, anti-HBs는 검사하였으나 IgG anti-HBc에 대한 선별조사는 누락되었던 것으로 확인되었다.

고찰

만성 B형 간염의 활성은 바이러스와 숙주 면역능간의 상호작용에 의해 결정되므로 항암-면역치료 시 숙주의 면역능이 저하되어 B형 간염 재활성이 발생할 수 있다.⁶⁻⁹ HBsAg 양성인 종양환자의 항암-면역치료 중 발생하는 B형 간염 재활성화 비율은 약 20-50%로 알려져 있으며,^{2,7} 많은 경우 무증상이지만 이 중 5-30%는 황달, 복수 및 위장관 출혈 등의 간부전 증세를 보이고 심한 경우 사망까지 이르기기도 하는 등 다양한 경과를 보인다.^{2,8-10}

B형 간염 재활성은 시기별로 볼 때에는 항암 화학 요법 첫 번째 주기에서 발생하는 경우보다 2-4회 주기에서 발생하는 경우가 흔하다.^{2,10-12} 그리고 치료전 HBV DNA 수치와 무관하게 항암-면역치료 종료 후 3개월까지도 HBV 재활성화가 보고되고 있다. 본 증례에서는 치료 종료 3개월 후에 B형 간염 재활성이 발생하였다.

혈청학적 상태에 따라서는 HBsAg 양성인 경우가 HBsAg 음성인 경우보다 재활성 간염의 빈도가 높지만, 전격성 간염의 빈도는 HBsAg 음성인 환자의 재활성 간염에서 더 높은 경향이 있으며,^{2,6} 본 증례도 전격성 간염의 형태로 재활성 간염이 심각한 임상 경과를 보였다.

B형 간염 재활성의 진단은 HBsAg 항원 양성인 경우 항암-면역 치료 전에 비해 B형 간염 바이러스 농도(HBV DNA)가 10배 이상 혹은 10^8 IU/mL 또는 10^5 copies/mL 이상으로 상승된 경우에 진단할 수 있다.^{2,7,10,13,14} HBsAg 음성인 경우의 재활성은 이전에 B형 간염을 앓고 회복된 후 또는 잠재감염의 상태로 있다가 종양치료를 의해 바이러스 재활성이 나

타나는 경우가 많으며, 치료 중 혈액내 HBsAg이 재출현하거나, 예민한 검사법으로 HBV DNA가 재검출되는 경우로 정의한다.^{2,15}

바이러스가 재활성 되었다고 해서 모든 경우에 간염이 발생하지는 않으며 항암-면역 치료의 종류, 바이러스 증식 상태에 따라 다양하지만 보통 치료의 강도가 강할수록, 숙주의 면역억제 정도가 심할수록 간효소 수치가 더 상승하고 간염도 심하게 나타난다. 재활성 간염은 ALT 수치가 정상 상한치의 3배 이상 혹은 상승폭이 100 IU/L 이상인 것으로 정의한다.^{2,7,12,14,16,17}

본 증례에서 R-CHOP 치료에 포함하여 사용된 rituximab은 B세포에 위치한 CD20 항원과 특이적으로 결합, 세포성 면역에 직접적으로 작용하여 B세포의 증식을 억제하고 거의 완전한 수준으로 결핍시키는 강력한 약제로 최근 B세포 림프종, 류마티스 질환 등에 사용되고 있는 대표적인 표적 치료제이다. 최근 연구에서는 rituximab의 면역 억제 효과가 6개월에서 12개월까지 지속되며 rituximab으로 치료를

한 경우 HBV 잠재 감염 환자에서 치료 종료 후 수년까지 재활성화가 보고되고 있다.^{2,5,7,8,13} rituximab뿐만 아니라 본 증례의 R-CHOP 치료에 포함하여 사용된 prednisone을 비롯한 모든 약제가 B형 간염 재활성에 영향을 미칠 수 있으나,^{18,19} rituximab의 강력한 면역 억제 작용과 B형 간염 재활성에 대해 잘 알려져 있고 B형 간염 재활성의 빈도는 CHOP 치료 단독 시행 군보다 R-CHOP 치료를 시행한 군에서 더욱 높은 것으로 보고된 바 있어²⁰ rituximab에 비해 스테로이드를 비롯한 타 약제들의 B형 간염 재활성에 대한 기여는 현저히 낮은 것으로 보인다.

HBsAg 양성인 경우에 비해 HBsAg 음성인 경우 항암-면역 치료시 재활성 간염의 빈도가 낮기는 하나 본 증례와 같이 HBsAg 음성 환자에서 rituximab의 사용 후 발생한 B형 간염 재활성에 대해서도 학계에 보고가 되고 있다(Table. 3). 하지만 B형 간염 재활성이 급성 간염으로 진행하기 전에 항바이러스제를 투여하여 임상경과가 호전된 경우가 많으며 본 증례와 같이 B형 간염 재활성과 더불어 전격성 간염으로 사망까지 한 경우는 드물다.

Table. 2 Serial of blood chemistry.

	HD#1	HD#2	HD#5	HD#6	HD#7
AST (IU/L)	2461	2345	781	542	262
ALT (IU/L)	2329	2312	1116	895	496
Total bilirubin (mg/dL)	15.0		25.8	28.8	30.7
Direct bilirubin (mg/dL)	9.09		11.8	13.5	15.1
gamma GTP (IU/L)	166		107		64
ALP (IU/L)	570		300	295	259
Total protein (g/dL)	5.5		5.7	5.6	5.5
Albumin (g/dL)	2.9		3.4	3.2	3.3
PT (sec)	35.6		33.2	40.8	34.8
PT (%)	24		25	20	24
PT INR	3.198		2.85	3.46	2.98
Ammonia (ug/dL)	54				269

HD: hospital day

일반적으로 HBsAg, Anti-HBs검사는 B형 간염 바이러스의 선별검사 목적으로 널리 시행되고 있으나 B형 간염 바이러스를 진단하는데 한계가 있으며, B형 간염 바이러스의 유병률이 높은 국내 실정을 감안할 때 혈액 내 IgG anti-HBc, 조직 내 HBcAg 조직염색 및 조직 내 HBV DNA 등을 확인하지 않으면 B형 간염 바이러스의 잠재 감염까지 완전히 배제할 수 없다. 따라서 병력청취에 소홀하거나 환자가 이전 B형 간염 병력을 잘 기억을 못하는 경우 HBsAg, Anti-HBs 모두 음성인 환자는 실제로는 B형 간염 병력이 있고 잠재감염 상태임에도 IgG anti-HBc과 같은 추가적인 혈청학적 검사를 하지 않은 채 B형 간염 감염이 없었던 것으로 오인할 수 있다. 대개는 이런 경우 임상적으로 별다른 문제가 없으나 항암-면역치료를 하는 환자들에게 있어서는 충분한 모니터링이 되지 않게 되면서 B형 간염바이러스 재활성이라는 심각한 문제를 야기할 수 있다.

우리나라에서도 혈액질환 등 종양 환자의 항암-면역 치료 시 선제적 항바이러스 치료가 널리 알려져 있으며, 대한간학회 가이드라인에서도 면역억제 혹은 항암화학요법을 받

을 예정인 환자에서는 치료 시작 전에 HBsAg, IgG anti-HBc의 선별조사를 시행하도록 권고하고 있다.^{8,21} HBsAg 양성인 경우 항암-면역 치료 시작과 함께 선제적 항바이러스제 치료를 시행하고 HBsAg 음성, IgG anti-HBc 양성인 경우 HBV DNA 양성이면 선제적 항바이러스제 치료를 시행하고, HBV DNA가 음성이면 정확한 간격이나 기간에 대한 지침은 설정되어 있지 않아 논의가 필요할 것으로 보이나 4주 간격으로 최소 2년 이상 주기적인 모니터링을 통해 HBV DNA가 검출될 경우 치료를 고려하여야 한다.^{2,5,7,8,13,21} 그리고 National Comprehensive Cancer Network의 2014년 비호지킨림프종에 대한 가이드라인에서 최근에는 높은 역가의 Anti-HBs를 보이지 않으면 anti-HBc 양성인 경우 HBV DNA여부에 관계 없이 항바이러스제 치료가 선호된다고 언급하고 있다.²²

본 증례는 R-CHOP 치료 전 IgG anti-HBc 검사를 시행하지 않았으나 간염 발생 후 IgM anti-HBc 음성, IgG anti-HBc 양성인 점으로 미루어볼 때 B형 간염 재활성에 따른 간염일 가능성이 매우 높다고 생각되며 치료 시작 전에 충분한 사전

Table. 3 Cases of HBV Reactivation after Treatment including Rituximab in Patients with Lymphoma and HBsAg negative.

Age/ Sex	HBV prior to treatment				HBV reactivation				Onset	Conc
	HBs Ag	HBs Ab	HBc	DNA	HBs Ag	HBs Ab	HBc	DNA		
71/F [¶]	-	-	ND	ND	+	-	+	+	3	Exp
79/F ⁸	-	+	+	ND	+	-	+	+	8	Exp
56/F ¹³	-	+	+	ND	-	-	+	+	14	Rec
69/M ²³	-	+	ND	ND	+	-		+	7	Rec
59/M ²⁴	-	+	+	ND	+	-	+	+	2	Exp
66/F ²⁵	-	+	ND	ND	+	-	ND	+	2	Rec

[¶] This case. ND, not done. HBc, IgG anti-HBc. Onset, Onset months of reactivation after treatment with rituximab. Conc, Conclusion. Rec, Recovered. Exp, Expired.

선별조사를 시행하고 적응증이 된다면 선제적 항바이러스제 치료 시행 여부를 결정했어야 한다. 물론 치료전 IgG anti-HBc 검사를 시행하여 양성이라 하더라도 대한간학회 가이드라인에 따라 HBV DNA가 음성이라면 당장 항바이러스제 투여가 필요하지 않고 정기적인 추적관찰로서도 충분했을 것이다. 하지만 환자는 HBV DNA의 추적관찰에 대한 교육이 되지 않아 3개월간 의료기관을 방문하지 않았다. 따라서 B형 간염 재활성이 급성 간염으로 급격히 진행되고 나서야 뒤늦게 항바이러스제를 투여하게 되었고 HBsAg 음성인 B형 간염 바이러스의 재활성화는 전격성 간부전 등 임상양상도 더 심하게 나타나므로 사망까지 이르게 된 것으로 보인다.

요컨대 우리나라 B형 간염 바이러스의 높은 유병률을 고려할 때 항암-면역 치료시 충분한 병력청취 및 HBsAg, IgG anti-HBc와 같은 사전 혈청학적 검사를 철저히 시행하여야 하겠고, 항암-면역치료 종료 후 수 개월에서 수년 후까지도 B형 간염 재활성이 나타날 수 있으므로 유의하여야 한다. 특히, HBsAg 음성인 경우는 HBsAg 양성인 경우에 비해 임상적으로 간과되기 쉬운 부분이므로 각별한 주의를 필요로 하고 HBsAg 음성, Anti-HBs 양성, IgG anti-HBc 양성, HBV DNA 음성이라 하더라도 HBV DNA를 반드시 주기적으로 추적하여야 B형 간염 재활성의 진단과 치료가 늦어져 심각한 재활성 간염이 발생하는 것을 예방할 수 있으며, HBsAg 음성, Anti-HBs 음성, IgG anti-HBc 양성인 경우 최근 추세에 따라 HBV DNA에 관계 없이 항바이러스제 치료를 고려하여야 한다. 또한 HBV가 있는 항암-면역 치료 환자에서 B형 간염 바이러스의 재활성화에 대한 충분한 교육을 통해 HBV에 대한 항바이러스제 치료 또는 추적 관찰을 임의 중단하거나 소홀히 하는 일이 없도록 해야 할 것이다.

참고문헌

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. Jang JW. Management of Patients with Hepatitis B Virus Infection Who Receive Immunosuppressive Treatment or Chemotherapy. *Korean J Med* 2012;82:149-58.
3. Lim SM, Jang JW, Kim BW, Choi H, Choi KY, Park SJ, et al. Hepatitis B virus reactivation during chlorambucil and prednisolone treatment in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Korean J Hepatol* 2008;14:213-8.
4. Rehermann 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* 1996;2:1104-8.
5. Song SH, Hwang SG. Occult hepatitis B virus infection: transmission and reactivation. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:148-53.
6. 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.
7. Lee KS, Kim DJ. Korean Association for the Study of the Liver Guideline Committee. Management of Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:447-88.
8. Chung SM, Sohn JH, Kim TY, Yoo KD, Ahn YW, Bae JH, et al. Fulminant hepatic failure with hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment in a patient with resolved hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:266-9.
9. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:562-8.
10. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-20.
11. Park JW, Park KW, Cho SH, Park HS, Lee WJ, Lee DH, et al. Risk of hepatitis B exacerbation is low after transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma: report of a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2194-200.
12. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW,

- et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-40.
13. Jung HM, Jun DW, Min JY, Doo EY, Nam KW, Kwon YI, et al. A Case of Acute Hepatitis B by Occult HBV Infection without HbsAg Seroconversion. *Korean J Med* 2012;83:619-23.
14. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatology* 2008;47:152-62.
15. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol* 2011;46:9-16.
16. 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.
17. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9.
18. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1627-31.
19. Kawsar HI, Shahnewaz J, Gopalakrishna KV, Spiro TP, Daw HA. Hepatitis B Reactivation in Cancer Patients; Role of Prechemotherapy Screening and Antiviral Prophylaxis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:370-8.
20. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu HL, 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.
21. The Korean Association for the Study of the Liver. Guidelines for Chronic hepatitis B [Internet]. Seoul: The Korean Association for the Study of the Liver; c2011 [cited 2011 Dec01]. Available from: http://www.kasl.org/html/sub05_03_1.asp
22. Andrew D. Zelenetz, Leo I. Gordon, William G. Wierda, Jeremy S. Abramson, Ranjana H. Advani, C. Babis Andreadis, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw*. Version 1.2014
23. 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.
24. Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, Konishi I, Masuura K, Tokumoto Y, et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern Med* 2006;45:721-4.
25. Kim EB, Kim DS, Park SJ, Park Y, Rho KH, Kim SJ. Hepatitis B virus reactivation in a surface antigen-negative and antibody-positive patient after rituximab plus CHOP chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2008;40:36-8.