

自然経過中 HBV の再活性化をみた背景疾患を有する高齢の HBV キャリアの 2 例

-HBs 抗原量の推移からみた核酸アナログ製剤の効果に関する考察

盛岡友愛病院肝臓内科 石川 和克

1) 症例 1、85 歳男性。2023 年 1 月 5 日から廃用症候群で入院し、加療を受けていた。入院時の肝機能は正常値であったが、2 月 6 日の検査で、AST 101 IU/L, ALT 105 IU/L と軽度上昇を示し経過をみていたが、4 月 10 日、AST 182 IU/L, ALT 245 IU/L とさらに上昇を示した。精査の結果、HBs 抗原 1,000 IU/mL (陽性)、HBs 抗体 2.5 mIU/mL (陰性)、HBe 抗原 0.4 (陰性)、HBe 抗体 98.8% (陽性)、HBc 抗体 8.96 (陽性)、IgM-HBc 抗体 0.5 (陰性)、HBV-DNA 2.2 logIU/mL (低値陽性)、HBV コア関連抗原 (HBcrAg) 4.4 logU/mL (陽性) であった。以上から HBV の初感染は否定され、HBV キャリアの HBV 再活性化による肝障害と診断した。重症化阻止のため 4 月 18 日から、核酸アナログ製剤である TAF (tenofovir alafenamide fumarate) 25mg/日の投与を開始した。

図 1 に TAF 投与後の ALT 値および HBs 抗原・HBV-DNA・HBcrAg 量の推移を示した。ALT は、5 カ月後にはほぼ正常化した。HBs 抗原量は急激に減少し、6 カ月後には 13.03 IU/mL まで 98% の大幅な減少を示した。HBV-DNA 量は元々低値ではあったが、同じく 5 カ月後には、検出感度以下 (1.0 logIU/mL) まで低下した。それと連動して HBcrAg も検出感度以下 (2.1 logU/mL) まで低下した。

今般、家族の都合もあり退院し施設入所の方となった。今後も TAF の服用は継続し、HBs 抗原の消長に留意し経過観察することとする。

2) 症例 2、75 歳男性。2023 年 5 月 21 日から脳神経疾患で入院し、リハビリの治療を受けていた。入院時の肝機能は正常値であったが、7 月 13 日の検査で、AST 251 IU/L, ALT 217 IU/L と上昇を示し、7 月 24 日には AST 393 IU/L, ALT 391 IU/L とさらに上昇を示した。精査の結果、HBs 抗原 1,000 IU/mL (陽性)、HBs 抗体 39.5 mIU/mL (陽性)、HBe 抗原 0.6 (陰性)、HBe 抗体 99.0% (陽性)、HBc 抗体 10.06 (陽性)、IgM-HBc 抗体 0.1 (陰性)、HBV-DNA 6.9 logIU/mL (陽性)、HBV コア関連抗原 (HBcrAg) 6.0 logU/mL (陽性) であった。以上から HBV の初感染は否定され、HBV キャリアの HBV 再活性化による肝障害と診断した。重症化阻止のため 7 月 25 日から、同じく核酸アナ

ログ製剤である TAF (tenofovir alafenamide fumarate) 25mg/日の投与を開始した。

図 2 に TAF 投与後の ALT 値および HBs 抗原・HBV-DNA・HBcrAg 量の推移を示した。ALT は、3 カ月後には 51 IU/L まで低下したが、未だ正常化していない。HBs 抗原量は漸減し、3 カ月後には 140.14 IU/mL まで 86% の大幅な減少を示した。HBV-DNA 量は、漸減を示し 3 カ月後には、2.9 logIU/mL まで低下した。それと連動して HBcrAg の減少は緩やかではあったが、5.4 logU/mL まで低下した。

今般、家族の都合もあり退院し施設入所の方となった。今後も TAF の服用は継続し、HBs 抗原の消長に留意し経過観察することとする。

【考察】

核酸アナログ製剤 (NA) は、慢性 B 慢性肝炎の病態進展抑制を目的として多くの症例に投与されその有効性が報告されている。また特殊な例としては、B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリア例や HBV 既感染例 (HBs 抗原陰性、HBc 抗体 and/or HBs 抗体が陽性の例) が免疫抑制療法や化学療法などをうける際の HBV の再活性化予防のために NA 投与が行われる場合がある。このような例で HBV の再活性化をみた場合は、病態の重症化 (劇症化) を示す頻度が高いことが報告されているからである。今回の 2 例は、このような特殊治療は行っていなかったが、背景疾患を有し、かつ高齢であることから免疫不全状態の存在も考慮し NA の投与を行った。2 例とも以前に肝疾患や HBV 陽性を指摘された既往は無く詳細は不明であるが、今回の肝機能増悪時、HBc 抗体が高値かつ IgM-HBc 抗体陰性であることから初感染の急性 B 型肝炎を否定し、HBV キャリアの増悪 (再活性化) と診断した。

B 型慢性肝炎に NA を投与した場合は、通常 3 カ月以内に ALT が正常化し HBV-DNA も検出感度以下 (陰性) に減少するが、HB コア関連抗原の変動はほとんどみられない。また HBs 抗原量は減少する場合でも年余の経過を有する場合が多く、消失する例は稀である*。特殊治療例 (もともと ALT 正常、HBV-DNA 低値例が多数) においても同様に、HBV-DNA は 1 カ月以内に陰性化し ALT も正常を持続する例がほとんどで、HBV の再活性化防止には有用である。しかし HBs 抗原量の変動はほとんど見られない。

今回 NA を投与した 2 例では、投与後 3~6 カ月までの経過ではあるが、各種マーカーには特異的な推移がみられた。

症例 1 は当初から HBV-DNA 量は低値であったが、NA 投与後 HBs 抗原量が急速な減少を示し、ALT の正常化、HBV-DNA および HB コア関連抗原の陰性化をみた。これを契機に HBs 抗原の陰影化 (HBV の駆逐) がみられるかが興味深い。急性 B 型肝炎の自然経過に

類似した経過をたどっており、NA 投与が HBV の再活性化による病態の悪化の抑制に有効であったと考えられる。症例 2 は、症例 1 に比し、ALT 値の改善、各種マーカーの減少は緩やかではあったが、同じく HBs 抗原量の減少が顕著であった。症例 1 と同じく NA 投与が HBV の再活性化による重症化の抑制に有効であったと考えられるが、今後の経過を注意深く観察する必要があると考えられる。

今回の 2 症例においては、いずれも HBs 抗原量の減少が顕著であった。HBe 抗体陽性の高齢者における HBV の再活性化の報告は稀であることから、背景の基礎疾患に起因する何らかの免疫のバランス不全が関与した可能性があると考えられる。これらの例では自然経過で HBV を排除すべく働いていたメカニズムを NA 投与が促進し、有効に作用した可能性がある。特に症例 1 では、HBV の増殖抑制につながる HBV コア関連抗原の陰性化をみたのが興味深い。また以前われわれは、自然経過で HBs 抗原が消失した HBV キャリア例では、HBV の pre-S 領域の欠失がみとめられることを報告したが**、併せて注意深く経過を観察していく予定である。

*この HP の臨床研究 1) 参照

**岡野継彦、石川和克 他：肝臓 45 Suppl. (1) , A291, 2004

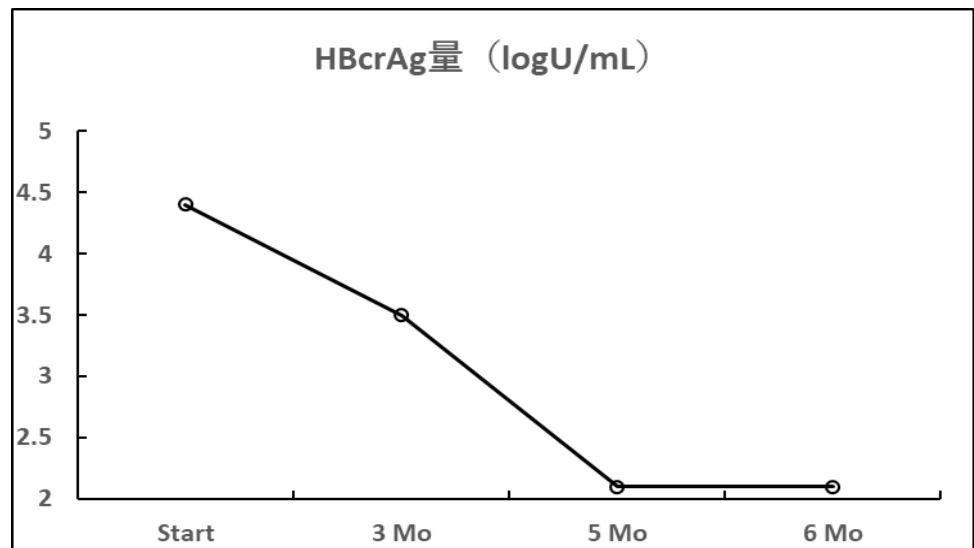
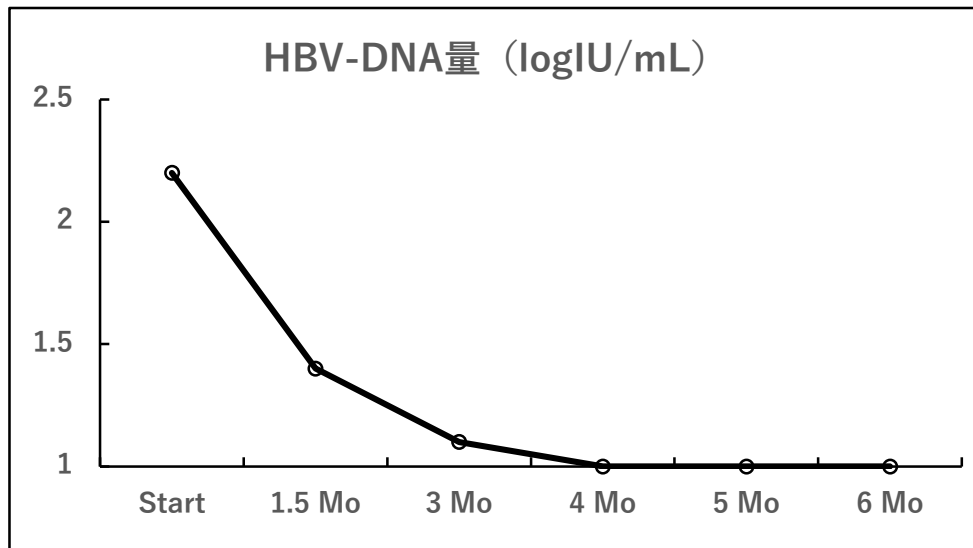
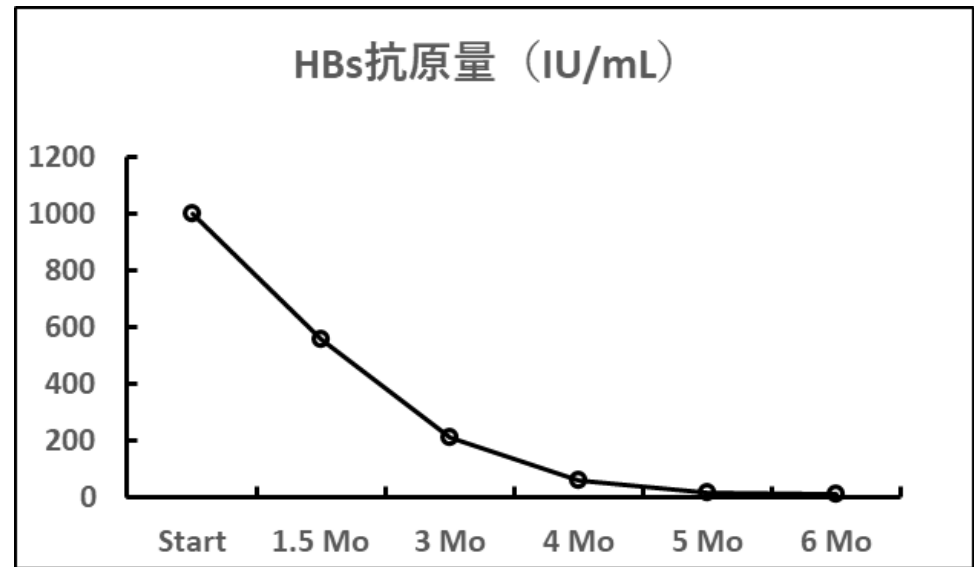
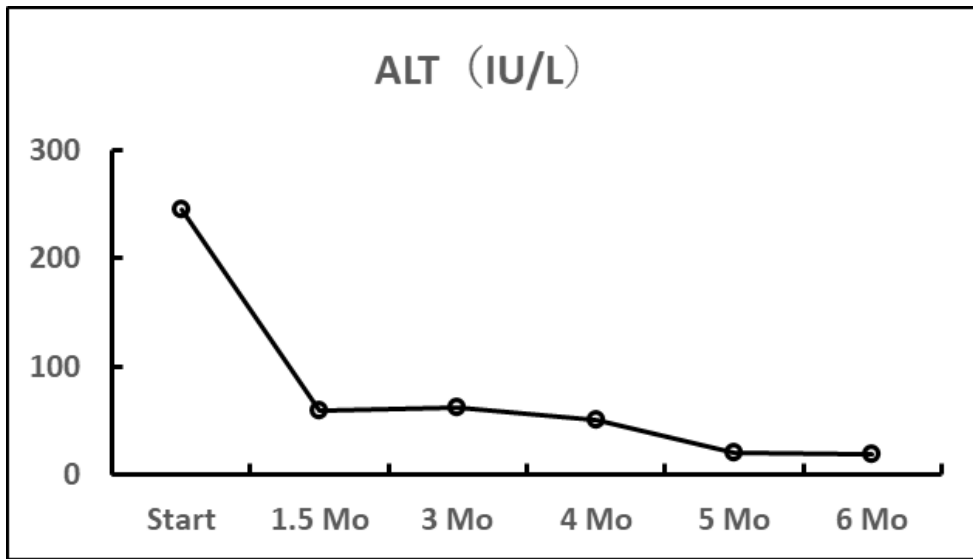


図1. 症例1におけるALT値および HBs抗原, HBV-DNA, HBVcrAg量の推移

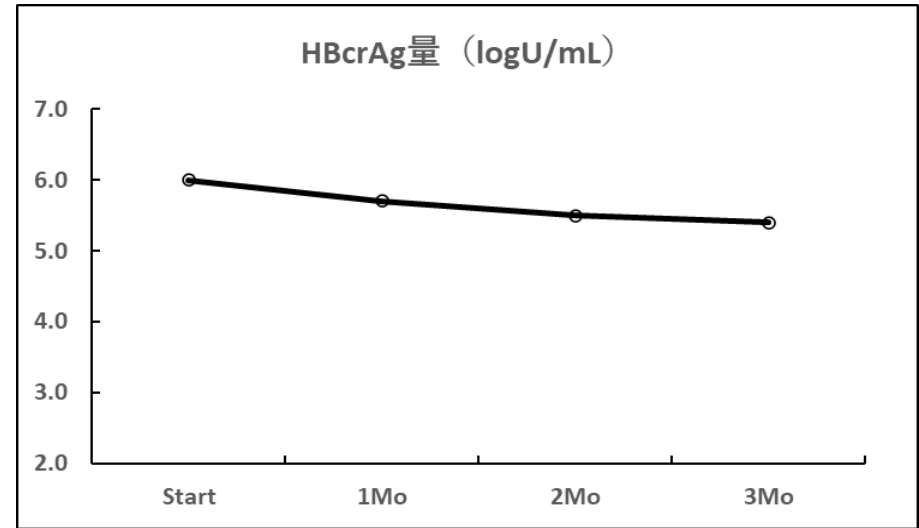
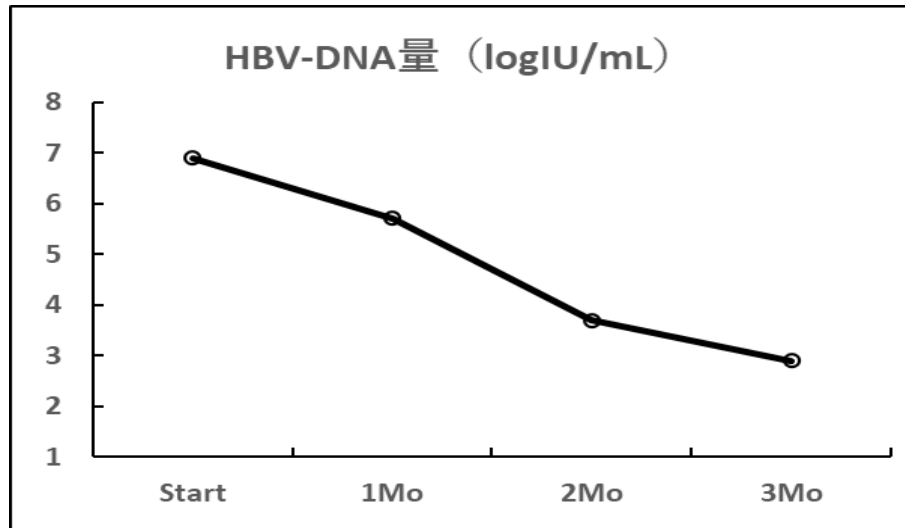
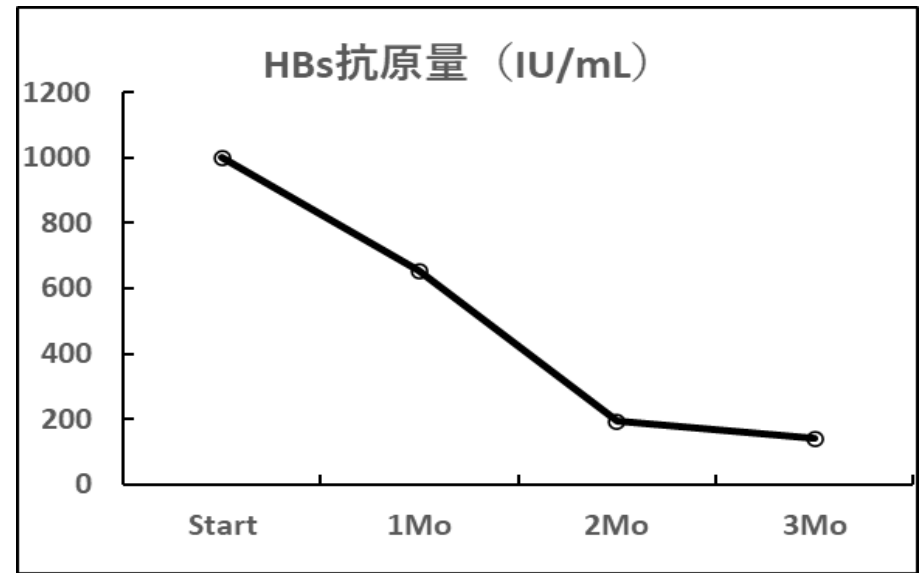
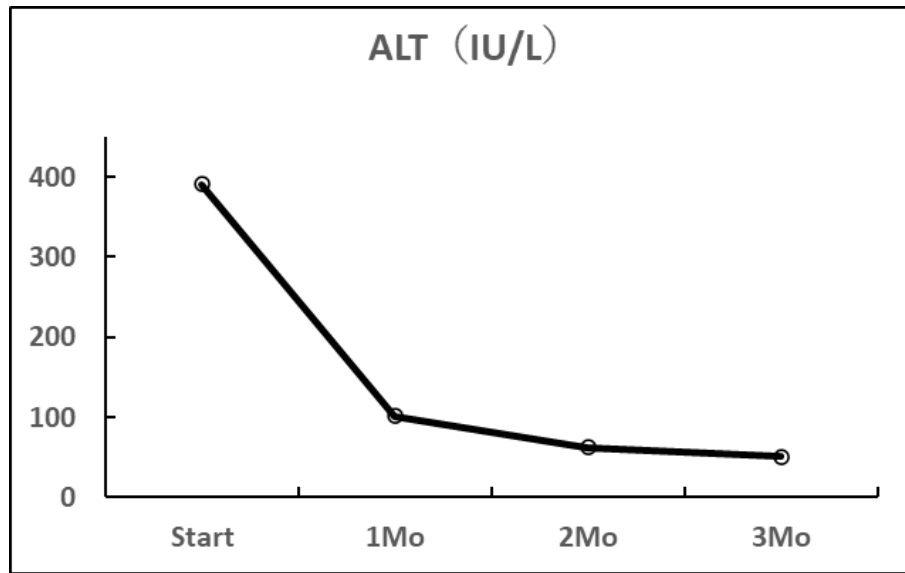


図2. 症例2におけるALT値および HBs抗原, HBV-DNA, HBVcrAg量の推移