

核酸アナログ製剤の投与を行った B 型慢性肝炎例における HBs 抗原量減少効果の検討- 4 年以上の経過観察例による HBs 抗原消失の予測を含めて

盛岡友愛病院肝臓内科 石川 和克

- 1) B 型慢性肝炎例には、その病態の鎮静化および発がん予防の観点から、核酸アナログ製剤 (NA) の投与が広く行なわれている。その究極の目的とするところは HBs 抗原の陰性化であるが、短期間に HBs 抗原の消失をみることは稀である。そこでどのような症例に NA 投与がより有効で、将来の HBs 抗原の陰性化が予測できるかを、HBs 抗原量の減少率に注目し検討した。
- 2) 対象は TAF (tenofovir alafenamide fumarate) 25mg/日を投与し、4 年以上の経過観察が可能であった 14 例である。観察期間は 48~62 カ月（中央値 56.3 カ月）で、原則として 3 カ月に 1 度 HBs 抗原量 (IU/mL) を測定した。
- 3) TAF 投与開始時の HBs 抗原量は、220~7,900 (中央値 1,025) mL に分布していた。全例 HBV-DNA 陽性で、e 抗体陽性あるいは e 抗原陰性が 11 例、e 抗原陽性が 3 例であった。HBV コア関連抗原は、陰性 (1,000U/mL 未満) が 5 例 (35.7%)、陽性が 9 例 (64.3%) であった。
- 4) 経過中全例 1 年以内に ALT 値は正常化、HBV-DNA は陰性化し、以後この状態を持続した。また e 抗体陽性の 9 例および e 抗原・e 抗体陰性の 2 例は経過中全例この状態を持続した。e 抗原陽性の 3 例は、e 抗原持続陽性 1 例、e 抗体への seroconversion 1 例、e 抗原陰性化 1 例であった。
- 5) 最終観察時における HBs 抗原量の減少率からみた、HBs 抗原の量的変動とその背景を、減少率 50%以上、49-10%、10%未満の 3 群に分け検討した（表）。
 - a) 全体で 10 例、71.4%が 4 年間で 10%以上の HBs 抗原量の減少をみたが、10%未満の例が 4 例、28.6%存在し、うち 2 例は逆にそれぞれ 5.6%、12.5%の HBs 抗原量の増加をみた。
 - b) 50%以上の著明な HBs 抗原量の減少をみた群では、投与開始時の HBs 抗原量は全例 1,000 IU/mL 以下の低値で、かつ e 抗体持続陽性あるいは e 抗原・抗体持続陰性例であった。HBV コア関連抗原は半数 (50%) が陰性であった。
 - c) 49-10%の HBs 抗原量減少群でも同様に、投与開始時の HBs 抗原量の中央値は 1,000

IU/mL 以下の低値で、e 抗体持続陽性あるいは e 抗原・抗体持続陰性で、HBV コア関連抗原も半数（50%）は陰性であった。

- d) 10%未満の HBs 抗原量減少ないしは 15%以下の増加群では、投与開始時の HBs 抗原量の中央値は 1,515 IU/mL の高値で、かつ e 抗原陽性の頻度が高く、その後の e 抗原・抗体系の変動も種々で、全例 HBV コア関連抗原が陽性であった。
- 6) 多くの症例で核酸アナログ投与による HBs 抗原量の減少がみられ、NA の効果と考えられたが、HBs 抗原量の減少率の推移は症例により異なり、その背景には特徴がみられた。

50%以上の著明な HBs 抗原量減少例は、投与開始時の HBs 抗原量が 1,000 IU/mL 以下と低値、e 抗原陽性例は無く、HBV コア関連抗原陰性例の存在が注目された。このペースで推移すると、さらに 4 年後には HBs 抗原陰性化の可能性が期待できると考えられる。

49-10%の HBs 抗原減少例の背景もほぼ同様であったが、投与開始時の HBs 抗原量が 2,000 IU/mL 以上の高値例も存在した。この群の HBs 抗原陰性化の有無の予測には、今後のさらなる追跡が必要と考えられる。

10%未満の HBs 抗原量の減少あるいは増加例は、投与開始時の HBs 抗原量が高値で、e 抗原陽性の頻度が高く、かつ全例 HBV コア関連抗原陽性が特徴であった。この群は NA 投与の有効性についても再評価するべきと考えられる。

今後、B 型慢性肝炎に対する NA 投与の有効性については、HBs 抗原量の減少や陰性化と長期予後の関連を含めた包括的は再評価が必要である。

参考文献:Ishikawa K, et al. Journal of the Faculty of Nursing, Iwate Prefectural University 16, 1-9, 2014

表. 核酸アナログ投与例における HBs 抗原量の減少率とその背景 (n=14)

HBs 抗原量減少率 (%)	n	%	HBs 抗原量 (IU/mL) 投与開始時の分布 (中央値)	e 抗原・抗体の推移	HBV コア関連抗原 陽性例
≥50	4	28.6	452 - 919 (659)	e 抗体持続陽性 (3/4) e 抗原・抗体持続陰性 (1/4)	2/4
49-10	6	42.9	220 - 2,394 (632)	e 抗体持続陽性 (5/6) e 抗原・抗体持続陰性 (1/6)	3/6
10 > ~-15	4	28.6	675 - 7,900 (1,515)	e 抗体持続陽性 (1/4) e 抗原持続陽性 (1/4) e 抗原 seroconversion (1/4) e 抗原持続陰性化 (1/4)	4/4