

原因不明の HBV 再活性化を 疑う高齢 2 症例

平嶋 昇[†] 小林慶子 高橋宏尚 喜田裕一* 久野剛史* 横井美咲*
斎藤雅之* 龍華庸光* 都築智之* 島田昌明* 岩瀬弘明*

IRYO Vol. 67 No. 2 (70-78) 2013

要 旨

症例 1 は 80 歳、女性。2008 年から肺アスペルギルス症にて呼吸器内科で治療中、初めて肝障害を指摘され紹介となった。2011 年 10 月 2X 日 AST193U/l, ALT180U/l, HBs 抗原陽性, HCV 抗体陰性, HBe 抗原 1579 S/CO, HBe 抗体陰性, HBV DNA 7.9 Log コピー/ml, HBc 抗体 10.18 S/CO, IgM-HBc 抗体 0.76 S/CO であった。11 月 X 日よりエンテカビル 0.5mg を投与開始した。Genotype B であった。症例 2 は 74 歳、男性。パーキンソン病にて神経内科で治療中初めて HBs 抗原陽性の肝障害を指摘され紹介となった。2012 年 1 月 2X 日 AST134U/l, ALT188U/l, HCV 抗体陰性, HBe 抗原 1.82 S/CO, HBe 抗体陰性, HBV DNA >9.0 log コピー/ml, HBc 抗体 9.38 S/CO, IgM-HBc 抗体 0.19 S/CO であった。1 月 3X 日よりエンテカビル 0.5 mg を投与開始した。Genotype C であった。2 症例ともに、①過去の採血で HBc 抗体・HBs 抗体は測定されていないが HBs 抗原陰性であったこと②肝障害発生時に HBs 抗原・HBV DNA 陽性, HBc 抗体陽性, IgM-HBc 抗体陰性より HBV 再活性化を起こしたと判断した。2 症例ともに免疫療法や化学療法は行っておらず、HIV 抗体は陰性, CD4/8 は正常であった。高齢者で誘因がはっきりしないが HBV 再活性化を起こした疑いが強いと考えられる 2 症例を経験し注意が必要と考えられた。

キーワード HBV 再活性化, 原因不明, 高齢, エンテカビル

はじめに

最近、免疫療法や化学療法の進歩によってその使用頻度が増え、肝機能正常の非活動性 B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアのみならず HBs 抗原が消失した既感染者から HBV の再増殖が起こり肝炎が惹起される病態は HBV 再活性化 (reactivation) と呼ばれて注目されている。HBV 再活性化の多くは

血液悪性腫瘍にステロイドを含む抗癌剤やリツキシマブを使用した場合¹⁾²⁾や自己免疫疾患にステロイドやリツキシマブを使用する³⁾⁴⁾など宿主免疫能が低下した場合に発症する。今回われわれは、免疫療法や化学療法といった明らかな原因が無いにも関わらず HBV 再活性化を起こした疑いが強いと思われる高齢 2 症例を経験したので報告する。

国立病院機構東名古屋病院 消化器科, *国立病院機構名古屋医療センター 消化器科 †医師
別刷請求先: 平嶋 昇 国立病院機構東名古屋病院 消化器内科 〒465-8620 名古屋市名東区梅森坂 5-102
(平成 24 年 8 月 22 日受付, 平成 24 年 11 月 7 日受理)

Reactivation of Hepatitis B Virus of Unknown Reason was Suspected in Two Elder Cases
Noboru Hirashima, Yoshiko Kobayashi, Hironao Takahashi, Yuichi Kida*, Tuyoshi Kuno*, Misaki Yoko*, Masayuki Saitoh*, Yosimitsu Rhuge*, Tomoyuki Tsuzuki*, Masaaki Shimada* and Hiroaki Iwase*, National Hospital Organization, Higashi Nagoya hospital, *National Hospital Organization, Nagoya Medical Center
Key Words: HBV reactivation, unknown reason, elder cases, entecavir

表1 症例1 消化器内科初診時検査成績 (2011年10月2X日)
HBV再活性化を起こした疑いが強いと考えられた

Hematology		EB EA-VCA IgM	<10 (陰性)
WBC	6700/ μ l	EB EA-VC IgG	80 (陽性)
Neutro	74.2%	HCV Ab	0.1 C.O.I. (陰性)
Lympho	16.4%	HIV Ab	(-)
CD 4/8	1.1	Blood chemistry	
RBC	378×10^4 / μ l	TP	7.6 g/dl
Hb	10.1 g/dl	Alb	3.1 g/dl
PLT	29.5/ μ l	T.Bil	0.94mg/dl
Coagulation		AST	193 U/l
PT	116 %	ALT	180 U/l
Viral markers		ALP	614 U/l
IgM-HA Ab	0.28 S/CO (陰性)	γ GTP	64 U/l
HBsAg	2670 IU/ml (陽性)	BUN	16 mg/dl
HBsAb	0.8 mIU/ml (陰性)	Cr	0.51 mg/dl
HBcAb	10.18 S/CO (陽性)	Amy	106 IU/l
IgM-HBcAb	0.76 S/CO (陰性)	T.chol	187 mg/dl
HBeAg	1579 S/CO (陽性)	BS	108 mg/dl
HBeAb	0% (陰性)	IgG	2227mg/dl
HBV DNA	7.9 log コピー/ml (陽性)	IgA	501mg/dl
HBV Genotype	B	IgM	114mg/dl
HBV pre-core	wild	抗ミトコンドリア抗体	<20倍
HBV core promoter	wild	抗核抗体	<40倍
CM IgM	0.35 (陰性)	AFP	3.7 ng/dl
CM IgG	9.6		

症 例

症例1：80歳，女性

主訴：肝障害

既往歴：2008年から肺アスペルギルス症にて東名古屋病院呼吸器内科で治療中

家族歴：特記なし

生活歴：喫煙・飲酒せず

現病歴：肺アスペルギルス症に対し，抗真菌剤アンホテリシンB・イトリゾールを適宜使用して日常生活に支障はない状態であった。高血圧に対しロサルタン・バルサルタン・アムロジピンを内服していた。2007年9月の採血ではHBs抗原陰性であった。2002年10月以降ASTおよびALTは正

常であったが，2011年9月1X日AST71U/l，ALT66U/lと初めて肝障害を指摘され消化器科紹介となる。

2011年9月1X日現症：身長145cm，体重40kg，血圧112/76mmHg，脈拍60/min・整，意識清明，貧血・黄疸なし，腹水・浮腫なし。

経過：10月2X日消化器科初診時検査成績は，AST 193U/l（正常範囲：13-33U/D，ALT180U/l（6-27U/l）と肝機能は9月1X日より上昇し，HBs抗原は2670IU/ml（<0.05IU/ml）と陽性化していた。HBe抗原1579 S/CO（<1.0 S/CO）陽性，HBe抗体陰性，HBV DNA7.9 log コピー/ml（<2.1log コピー/ml）と高値を示した。HBe抗体は10.18 S/CO（<1.0 S/CO）と強陽性であった

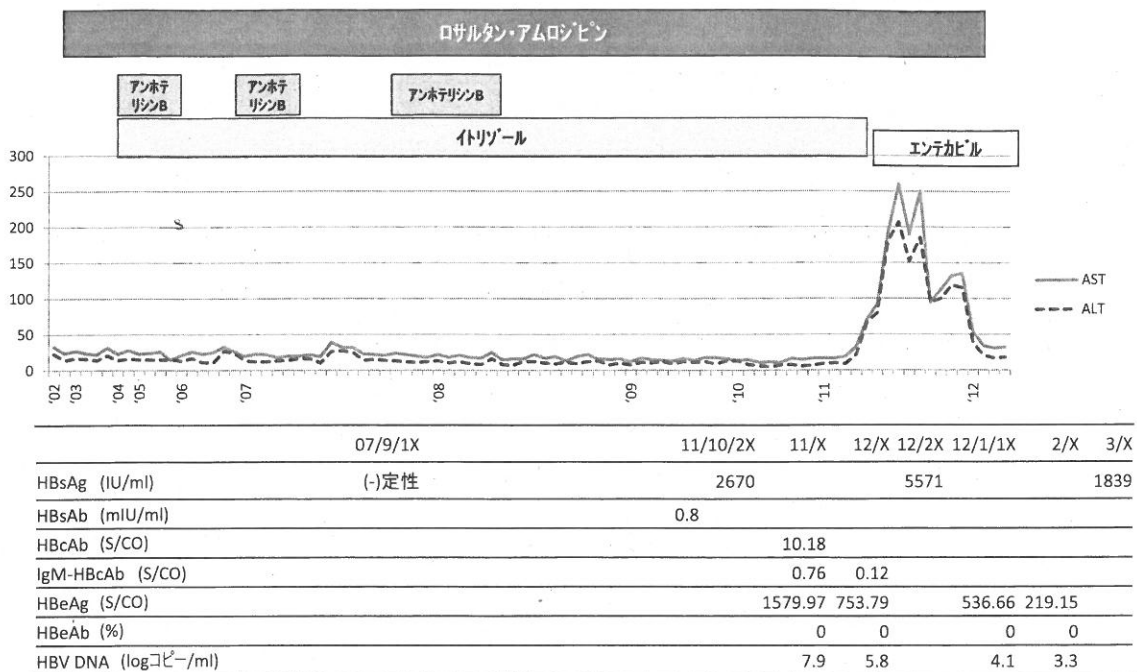


図1 症例1経過

肺アスペルギルス症に対し抗真菌剤アンホテリシンB・イトリゾールを間欠的に使用していた。高血圧に対しロサルタン・バルサルタン・アムロジピンを内服していた。エンテカビル0.5mgを投与開始しHBV DNAは減少しAST、ALTは正常化した。IgM・HBc抗体は2011年11月と12月の2回測定したが陰性であった。

が、IgM-HBc抗体は0.76 S/CO (<1.0 S/CO)と陰性であった。GenotypeはB、HBV pre-coreはwild、HBV core promoterはwildであった。HCV抗体は陰性、サイトメガロウイルスCMV IgMおよびEB EA-VCA IgMは陰性であった。HIV抗体は陰性、CD4/8は正常であった(表1)。IgM-HBc抗体を再検したが0.12 S/COと陰性であったため急性B型肝炎は考えにくく、過去の採血でHBc抗体-HBs抗体は測定されていないもののHBs抗原陰性であったこと、発生時のHBc抗体は強陽性であったことから、HBV再活性化を起こした可能性が強いと判断して11月2日よりエンテカビル0.5mgを投与開始した。HBV DNAは漸減し、2012年3月2日AST31U/l、ALT17U/lと正常化した(図1)。2011年12月X日の腹部CT検査では肝硬変・肝細胞癌の所見を認めなかった(図2c)。しかし、2012年3月1X日肺炎・心不全で他界した。

症例2：74歳、男性

既往歴：パーキンソン病にて東名古屋病院神経内科で治療中、

家族歴：特記なし

生活歴：喫煙・飲酒せず

現病歴：パーキンソン病に対し、2007年11月1X日から抗パーキンソン病剤

レボドopa・ドロキシドopa・アマンタジン・プラミペキソルで治療開始され、2010年12月X日からソミサドを追加され車椅子使用し要介護の状態であった。2010年10月1X日から前立腺肥大治療にタムスロシン、過活動性膀胱にソリフェナシンが開始された。2009年9月と2011年5月の採血ではHBs抗原陰性であった。2007年9月以降ASTおよびALTは正常であったが、2012年1月X日、初めて肝障害AST34U/l、ALT31U/lとHBs抗原陽性を指摘され当科紹介となった。

2012年1月X日現症：身長150cm、体重43kg、血圧110/70mmHg、脈拍62/min・整、意識清明、貧血・黄疸なし、腹水・浮腫なし。

経過：2012年1月2X日消化器科初診時検査成績は、AST134U/l、ALT188U/lと肝機能は1月X日より上昇し、HBs抗原は36970 IU/mlと陽性、HBe抗原は1.82 S/CO弱陽性、HBe抗体は27.4%と陰性、HBV DNA>9.0logコピー/mlと高値を示

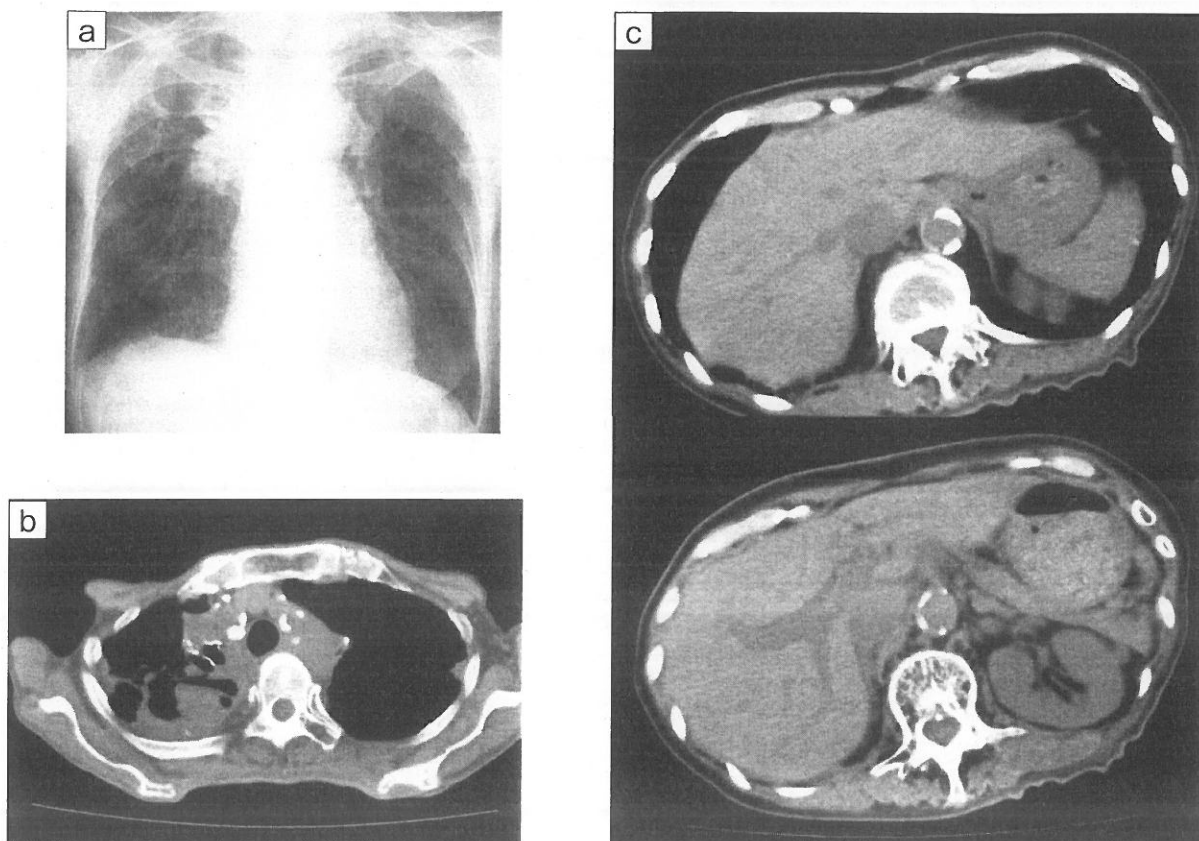


図2

- a. 症例12010/9 2X 胸部 X 線写真 右上肺野に浸潤影を認めるが変化を認めない
 b. 症例12010/9 2X 胸部 CT 右上肺野に浸潤影を認める
 c. 症例12012/9 2X 腹部 CT 肝硬変・肝細胞癌の所見を認めなかった

した。HBc 抗体は9.38 S/CO と強陽性、IgM-HBc 抗体は0.19 S/CO と陰性であった。Genotype は C, HBV pre-core は mutant, HBV core promoter は wild であった。HCV 抗体は陰性、サイトメガロウイルス CMIgM および EBEB-VCAIgM は陰性であった。HIV 抗体は陰性、CD 4/8 は正常であった (表2)。

IgM-HBc 抗体を再検したが0.10 S/CO と陰性であったため急性 B 型肝炎は考えにくく、過去の採血で HBc 抗体・HBs 抗体は測定されていないものの HBs 抗原陰性であったこと、発生時の HBc 抗体は強陽性であったことから、HBV 再活性化を起こした可能性が強いと判断して1月3X日よりエンテカビル0.5mg を投与開始した。HBV DNA は漸減し、2012年4月2X日 AST20U/l, ALT26U/l と正常化した (図3)。2012年1月2X日の腹部 CT 検査では肝硬変・肝細胞癌の所見を認めなかった (図4a)。2012年5月、原因不明の間質性肺炎を合併したが軽快した (図4b, c)。

考 案

HBs 抗原が陽性の急性肝障害は急性 B 型肝炎の初感染と HBV キャリアの急性増悪を鑑別する必要があるが、IgM-HBc 抗体の測定が有用であるとされている⁵⁾⁶⁾。無症候性 HBV キャリアの急性増悪時でも IgM-HBc 抗体価は軽度上昇することが多く、従来の EIA 法では両者の鑑別は困難な場合も報告されていた⁷⁾。

最近、化学発光免疫測定法 (CLIA 法) が開発され、両者の鑑別の正診率が改善された⁸⁾。2症例ともに CLIA 法で測定した IgM-HBc 抗体が陰性であり、また約1カ月置いて再検しても陰性であったことより、急性 B 型肝炎は否定的と考えられた。

成人で HBV に始めて感染すると急性肝炎が起き、通常は1-3カ月で軽快する。

HBs 抗原は陰性化し HBs 抗体が陽性となる。HBc 抗体は感染1カ月後から陽性となり長期にわたり陽性が続く。このように HBs 抗原陰性かつ、

表2 症例2 消化器内科初診時検査成績 (2012年1月2X日)
HBV 再活性化を起こした疑いが強いと考えられた

Hematology		EB EA-VCA IgM	< 10 (陰性)
WBC	5200/ μ l	EB EA-VC IgG	80 (陽性)
Neutro	74.1%	HCV Ab	0.1 C.O.I. (陰性)
Lympho	16.4%	HIV Ab	(-)
CD 4/8	1.2	Blood chemistry	
RBC	403×10^4 / μ l	TP	6.7 g/dl
Hb	13.2 g/dl	Alb	3.9 g/dl
PLT	28.8×10^4 / μ l	T.Bil	1.08mg/dl
Coagulation		AST	134 U/l
PT	122 %	ALT	188 U/l
Viral markers		ALP	496 U/l
HBsAg	36970 IU/ml (陽性)	γ GTP	42 U/l
HBsAb	1.1 mIU/ml (陰性)	BUN	12 mg/dl
HBcAb	9.38 S/CO (陽性)	Cr	0.62 mg/dl
IgM-HBcAb	0.19 S/CO (陰性)	Amy	168 IU/l
HBeAg	1.82S/CO (陽性)	T.chol	161 mg/dl
HBeAb	27.4% (陰性)	BS	95 mg/dl
HBV DNA	>9.0 log コピー/ml (陽性)	IgG	1340mg/dl
HBV Genotype	C	IgA	234mg/dl
HBV pre-core	mutant	IgM	94mg/dl
HBV core promoter	wild	AFP	1.2 ng/dl
CM IgM	0.35 (陰性)		
CM IgG	11.9 (陽性)		

HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性の状態を HBV 既感染と呼ぶ。既感染でも HBV は covalently closed circular DNA (cccDNA) として肝細胞核内に残ることが最近判ってきた⁹⁾¹⁰⁾。HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性の既感染者が免疫低下により HBV 再活性化を起こすことは denovo B 型肝炎とも呼ばれている¹¹⁾¹²⁾。HBs 抗原陰性であるが、血液または肝臓内に HBV が検出される状態は Occult HBV infection と呼ばれるが、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性とされている¹¹⁾。

2 症例ともに過去の採血で HBc 抗体および HBs 抗体は測定されていないため、HBV の過去の感染があったかは不明である。症例 1 は 2007 年 9 月の採血では HBs 抗原陰性であったが測定法は EIA であった。症例 2 は 2009 年 9 月と 2011 年 5 月の採血では HBs 抗原陰性であったがいずれも CLIA 法での測

定であった。

EIA 法は CLIA 法よる感度が劣るため、症例 1 では非常に低力価の HBs 抗原陽性状態は否定できないものの、2 症例ともに以前の HBs 抗原は陰性であった。

肝炎発症時 2 症例共に HBs 抗体は陰性であったが、HBc 抗体は症例 1 10.18 S/CO、症例 2 9.38 S/CO と高力価陽性であり、HBV 既感染状態にあったと推測される。B 型肝炎ウイルスに初感染し回復した場合、HBs 抗体価は徐々に低下し感度以下になることもあるが、IgG 型 HBc 抗体価は生涯陽性のことが多いとされる¹³⁾¹⁴⁾。IgM-HBc 抗体陰性より急性 B 型肝炎は否定的と考えられるので、HBs 抗原が消失した既感染状態から HBV 再活性化を起こし de novo B 型肝炎も発症した疑いが強いと考えた。HBV 再活性化による肝炎対策はガイドライン¹⁵⁾

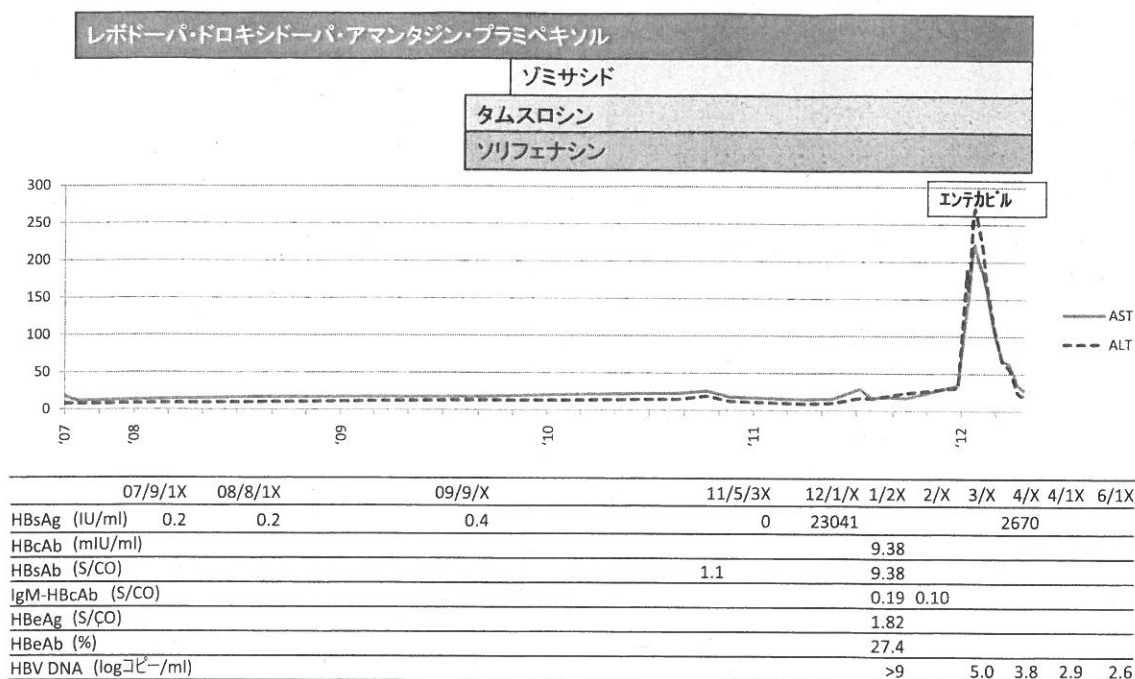


図3 症例2経過

パーキンソン病に対し抗パーキンソン病剤レボドーパ・ドロキシドーパ・アマンタジン・プラミペキソル・ソミサシド投与されていた。前立腺肥大治療にタムスロシン、過活動性膀胱にソリフェナシンが投与されていた。エンテカビル0.5mgを投与開始しHBV DNAは減少しAST, ALTは正常化した。IgM-HBc抗体は2012年1月と2月の2回測定したが陰性であった。

が作成されており、定期的に血中のHBV DNAを測定し、HBV再活性化認められた時点でエンテカビルを投与する方法が提案されている。HBV再活性化を起こした場合重症化することが多いと報告されているが、われわれの2症例ともにエンテカビル0.5mgを投与開始しHBV DNAは減少し肝機能は正常化した。症例1はGenotypeBで5 pre-core・core promoter共にwildであったが、症例2はGenotypeCでpromoterがmutantであった。pre-coreまたはcore promoterがmutantの場合、reactivationにより肝炎が発症すると劇症化しやすいため注意が必要とされる¹⁶⁾¹⁷⁾が肝機能は正常化した。

HBV再活性化の多くは血液悪性腫瘍にステロイドを含む抗癌剤やリツキシマブを使用した場合¹¹²⁾や自己免疫疾患にステロイドやリツキシマブを使用する³⁾⁴⁾など宿主免疫能が低下した場合に発症するとされている。症例1は肺アスペルギルス症に対し抗真菌剤と降圧剤を内服していた。症例2はパーキンソン病に対し抗パーキンソン病剤と前立腺肥大治療剤タムスロシンと過活動性膀胱治療剤ソリフェナシンが使用されていた。いずれの薬剤も免疫に影響するという報告は認められず薬剤によるHBV再活性化

は考えにくかった。

症例1は肺アスペルギルス症の基礎疾患が存在した。肺アスペルギルス症は $500/\mu\text{l}$ 以下の好中球減少症や免疫抑制剤内服がハイリスク患者とされる¹⁸⁾が、いずれにも該当しない。肺アスペルギルス症が存在すること自体が何らかの免疫低下状態にあることを推察させる。症例2はパーキンソン病の基礎疾患が存在した。パーキンソン病に明らかな免疫異常の指摘はないが、無動や栄養摂取低下などにより免疫能低下状態に陥りやすいことは容易に推測される¹⁹⁾。また、軽快したものの原因不明の間質性肺炎を合併したことも何らかの免疫低下状態にあったことを推察させる。2症例ともにエンテカビル0.5mgを投与開始しHBV DNAは減少し肝機能は正常化しているので肝予備能低下にともなう免疫低下も考えにくい。また、HIV抗体は陰性、免疫低下の指標とされるCD4/8は正常であった。症例1は肺アスペルギルス症を合併した80歳、症例2はノドキンソン病を合併した74歳という免疫能低下をきたしやすい基礎疾患を合併した高齢者である以外に、HBV再活性化を起こす誘因は不明であった。

今回我々は、免疫療法や化学療法といった明らか

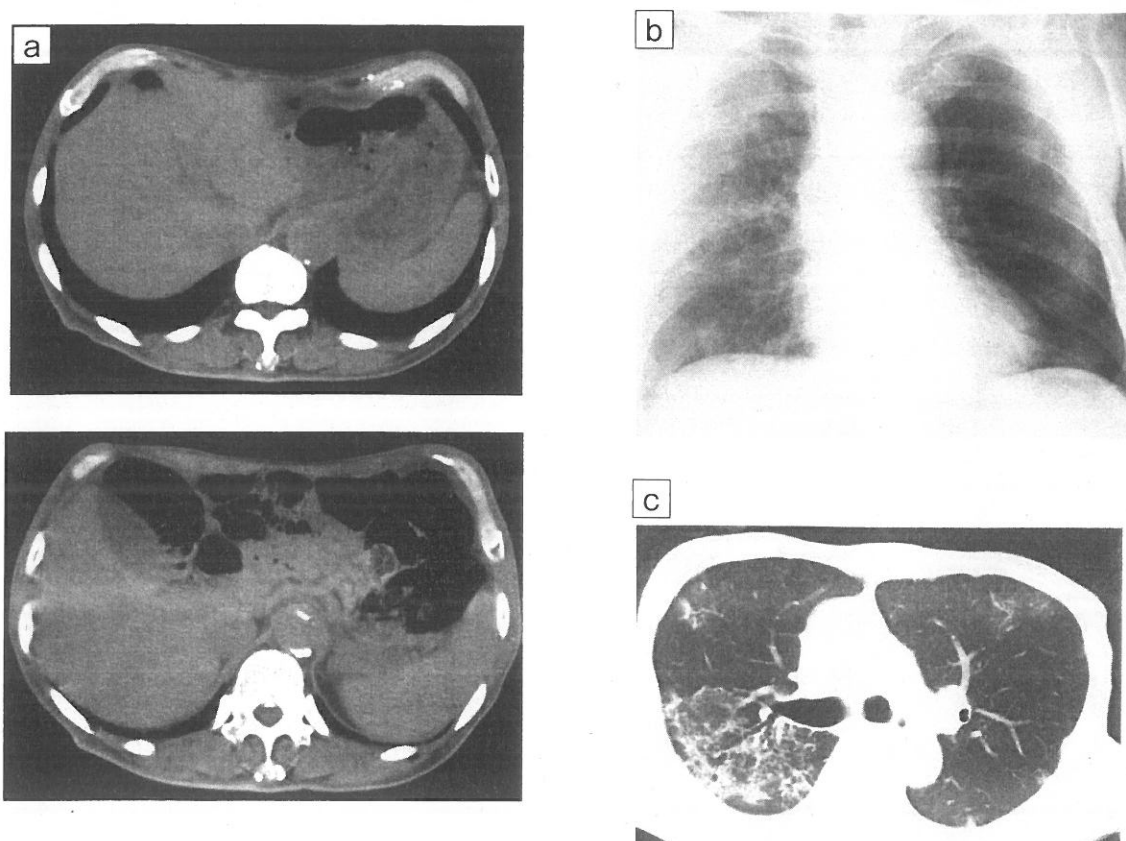


図4 症例2

- a. 2012 1/2X 腹部 CT 肝硬変・肝細胞癌の所見を認めない
 b. 2012 5/X 胸部 X線写真 右肺野にスリガラス様陰影を認める
 c. 2012 5/X 胸部 CT 右肺野に間質性肺炎像を認める

な原因が無いにも関わらず HBV 再活性化を起こした疑いが強いと思われる高齢2症例を経験した。このような症例報告は過去に認められていない。日本では2600万人が HBV に感染したことがあると推測されている²⁰⁾。日本は高齢化が進行中であり、高齢化を基礎にした HBV 再活性化を起こすことがあるとすれば今後大きな問題になると考えられ、同様の症例の積み重ねがきわめて重要と思われる。

[文献]

- 1) Wands JR, Chura CM, Roll FJ et al. Serial studies of patients of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975 ; 68 : 105-12.
- 2) Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis

Binapatient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 68-9.

- 3) Rostoker G, Rosenbaum J, Ben Maadi A et al. Re-activation of hepatitis B virus by corticosteroids in a case of idiopathic nephritic syndrome. *Nephron* 1990 ; 56 : 224.
- 4) Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patient: need for many prophylaxis. *Gut* 2004 ; 53 : 1363-65.
- 5) 小池和彦, 飯野四郎, 倉井清彦. 健康者および肝疾患における IgM 型 HBc 抗体の測定-RIA 法と EIA 法による検討. *肝・胆・膵* 1984 ; 8 : 715-21
- 6) 福田善弘, 瀬古修二, 小東克次. B 型急性肝炎における血中 IgM HBc 抗体測定の有用性の検討. *肝・胆・膵* 1984 ; 9 : 453-62.
- 7) 小池和彦, 飯野四郎, 倉井清彦. B 型慢性肝疾患における IgM 型 HBc 抗体 Transaminase 動揺例で

- の経時的測定を検討. 肝臓 1984 ; 25 : 1385-93
- 8) 中尾留美子, 八橋弘, 明時正志ほか. B型急性肝炎とHBVキャリア急性増悪のCLIA法IgM-HBc抗体価による判別. 肝臓 2006 ; 47 : 279-82.
 - 9) Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBs Ag in chronic hepatitis B. Hepatology 1993 ; 18 : 1313-18.
 - 10) Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S et al. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. J Clin Invest 1994 ; 93 : 230-9.
 - 11) Raimondo G, PoUicino T, Cacciola et al. Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2007 ; 46 : 160-70.
 - 12) Kawatani T, Suou T, Tajima F et al. Incidence of hepatitis virus infection et al. and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. Eur J Hematol 2001 ; 67 : 45-50.
 - 13) Lander JJ, Ganem D, Varmus HE et al. Anti-core antibody screening of transfused blood. Vox Sang 1987 ; 34 : 77-80.
 - 14) Chau KH, Salfeld J, Cohen RJ et al. Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc. Hepatology 1983 ; 3 : 142-9.
 - 15) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道ほか. 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 2009 ; 50 : 38-42.
 - 16) Omata M, Ehata T, Yokosukao et al. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. N Engl J Med 1991 ; 324 : 1699-704.
 - 17) Dai MS, Lu JJ, Chen YC et al. Reactivation of precore mutant hepatitis B virus in chemotherapy-related patients. Cancer 2001 ; 92 : 2927-32
 - 18) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン作成委員会・深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 呼吸 2007 ; 41 : 8-9.
 - 19) 日本神経学会治療ガイドライン パーキンソン病ガイドライン作成小委員会・日本神経学会治療ガイドライン パーキンソン病治療ガイドライン. 臨神経学 2002 ; 42 : 421-94.
 - 20) Mericanl, Guan R, Amarapuka D et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. J Gastroenterol Hepatol 2000 ; 15 : 1356-61.

Re'activation of Hepatitis B Virus of Unknown Reason was Suspected in Two

Noboru Hirashima, Yoshiko Kobayashi, Hironao Takahashi, Yuichi Kida,
Tuyoshi Kuno, Misaki Yoko, Masayuki Saitoh, Yosimitsu Rhuge,
Tomoyuki Tsuzuki, Masaaki Shimada and Hiroaki Iwase

Abstract

Case 1 was 80-year-old female, treated with pulmonary aspergillosis. She was admitted the treatment of HBs antigen-positive hep atop athy. On October 16, 2011, laboratory test showed following : AST 193 U/l, ALT 180 U/L HBe antigen 1579 S/CO, HBe antibody 0, HBV DNA 7.9 log copies/ml, HBc antibody 10.18 S/CO, IgM-HBc antibody 0.76 S/CO and HBV genotype B. Case 2 was 74-year-old male, treated with Parkinson's disease. He was admitted f ; :) r the treatment of HBs antigen-positive hep atop athy. On January 20, 2012, laboratory test showed following : AST 134 U/l, ALT 188 U/L HBe antigen 1.82 S/CO, HBe antibody 0, HBV DNA >9.0 log copies/ml, HBc antibody 9.38 S/CO, IgM-HBc antibody 0.19 S/CO and Genotype C. In both two cases HBc antibody and HBs antibody were not tested for the past years. But, we considered that HBV reactivation occurred and administered Entecavir. The reason of HBV reactivation was not unknown.