



B 型肝炎治療ガイドライン

(第 3 版)

2017 年 8 月

日本肝臓学会
肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会(五十音順)

朝比奈靖浩	東京医科歯科大学消化器内科・大学院肝臓病態制御学
安藤 亮一	武蔵野赤十字病院腎臓内科 (日本透析医学会より推薦)
池上 徹	九州大学消化器・総合外科
泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科
菊地 勘	下落合クリニック腎臓内科 (日本透析医学会より推薦)
熊田 博光	虎の門病院肝臓センター
黒崎 雅之	武蔵野赤十字病院消化器科
**小池 和彦	東京大学大学院医学系研究科消化器内科学
鈴木 文孝	虎の門病院肝臓センター
*滝川 一	帝京大学医学部内科
田中 篤	帝京大学医学部内科
田中 榮司	信州大学医学部内科学講座2
田中 靖人	名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学(ウイルス学)・肝疾患センター
坪内 博仁	鹿児島市立病院
林 紀夫	関西労災病院
平松 直樹	大阪労災病院
四柳 宏	東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

* 委員長 ** 特別委員

Corresponding author: 田中 篤

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1 帝京大学医学部内科

Tel 03(3964)1211

Fax 03(3964)6627

Email a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

更新履歴

2013年4月 第1版

2013年5月 第1.1版

- テキスト中の表ナンバーの修正
- ALTの単位をU/lに修正
- 表3、Peg-IFNの妊娠中の投与についての記載を修正
- 表5、ETVのHBs抗原陰性化（短期経過）を0.3%に修正
- p39・p49、ETV治療成績についてのデータを修正
- 表17、3TCの合剤についての記載を追加

2013年9月 第1.2版

- HBV DNA測定法についての表記を「リアルタイムPCR法」に統一

2014年5月 第2版

- 各リコメンデーションにエビデンスレベル・推奨グレードを付記
- 表1「抗ウイルス治療の目標」、肝硬変のoff-treatment時の目標を「-」に修正、およびoff-treatment時の目標を核酸アナログ・IFNそれぞれに分けて記載
- 1-5-2および4-6-1、核酸アナログ中止症例（off-treatment症例）と自然経過の非活動性キャリアの長期予後についての記載を追加
- 表8「治療対象」肝硬変・HBV DNA量の項の記載、「陽性（ $\geq 2.1 \log \text{copies/mL}$ ）」を「陽性」に修正
- 「核酸アナログ」「慢性肝炎・肝硬変への対応」など、ガイドライン全体にわたりテノホビルについての記載を追加
- 表14・表15としてテノホビル国内第3相臨床試験の結果を記載
- 「Drug-free へ向けて」というタイトルを「核酸アナログ治療の中止」に変更
- sequential療法適応症例についての記載を追加
- 5-1-4「核酸アナログ治療効果良好例・不良例における治療戦略」、および図7「治療効果による核酸アナログの選択」を新たに記載
- 図8「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に注釈を追加
- 表18「添付文書上B型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤」に新規薬剤を追加
- 表19「抗HBV作用のある抗HIV薬」にスタリビルドを追記

2015年5月 第2.1版

- 表18「添付文書上B型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤」に新規薬剤を追加
- 資料1「抗ウイルス治療の基本方針」、資料2「治療効果による核酸アナログの選択」を追加

2016年5月 第2.2版

- HBV DNA量の単位として、「log copies/mL」に「IU/mL」を必要に応じて追記
- 表18「添付文書上B型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤」に新規薬剤を追加
- HBV再活性化の個所にHBVワクチン、およびC型肝炎に対する抗ウイルス治療についての記載を追記
- ガイドライン作成委員の利益相反情報を記載

2017年8月 第3版（改訂個所を青字で記載）

- 核酸アナログ製剤の記載を英語略称標記に変更
- C型肝炎治療ガイドライン同様併用薬を” + “で繋ぐ
- TAF（テノホビル・アラフェナミド）の国際共同臨床第3相試験の結果を記載
- TAFの承認・発売に伴い治療フローチャート、および核酸アナログ耐性ウイルスへの対応を改訂
- 核酸アナログ製剤のテキスト中における表記を英文略語に変更
- HBV DNA量の単位を「IU/mL(LogIU/mL)」に統一
- 図8「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」を改訂
- 表25「添付文書上B型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤」に新規薬剤を追加
- ガイドライン作成委員の利益相反情報を更新

目次

1. 総説	1
1-1. B型肝炎ウイルス	1
1-2. HBV持続感染者の自然経過	1
1-3. 治療目標 — 何を指すべきか?	3
1-4. 治療薬 — どの薬剤を用いるべきか?	5
1-5. 治療対象 — 誰を治療すべきか?	10
1-5-1. 慢性肝炎—治療対象とならない症例は?	11
1-5-2. 非活動性キャリアの定義	12
1-5-3. 肝生検の適応	13
1-5-4. 慢性肝炎—治療対象とすべき症例は?	13
1-5-5. 肝硬変	14
1-5-6. 発癌リスクを踏まえた経過観察	15
2. HBVマーカーの臨床的意義	15
2-1. HBVゲノタイプ	15
2-2. HBV DNA量	17
2-3. HBs抗原量	18
2-4. HBコア関連抗原	22
3. 治療薬(1) — IFN	23
3-1. IFNの抗ウイルス作用	24
3-2. IFN α およびIFN β	24
3-2-1. HBe抗原陽性慢性肝炎に対する治療効果	24
3-2-2. HBe抗原陰性慢性肝炎に対する治療効果	25
3-3. Peg-IFN α -2a	25
3-3-1. HBe抗原陽性慢性肝炎に対する治療効果	26
3-3-2. HBe抗原陰性慢性肝炎に対する治療効果	27
3-4. B型肝炎硬変に対するIFN治療	28
3-5. 核酸アナログ製剤を同時併用すべきか	28
3-6. 治療効果を規定する因子	29
3-6-1. HBVゲノタイプ	30
3-6-2. HBs抗原量	30
3-6-3. 年齢・線維化	31
3-6-4. <i>IL28B</i> 遺伝子	32
3-7. 副作用	32
4. 治療薬(2) — 核酸アナログ製剤	33

4-1.	LAM	33
4-2.	ADV	35
4-3.	ETV	36
4-4.	TDF	38
4-4-1.	海外での成績	38
4-4-2.	国内第3相試験の成績	39
4-4-3.	安全性	41
4-5.	TAF	42
4-5-1.	薬物動態	43
4-5-2.	臨床試験	43
4-5-2-1.	HBe 抗原陰性例に対する成績	43
4-5-2-2.	HBe 抗原陽性例に対する成績	44
4-5-2-3.	核酸アナログ治療歴から見た成績	45
4-5-3.	安全性	46
4-5-3-1.	有害事象	46
4-5-3-2.	骨に対する安全性	47
4-5-3-3.	腎機能に対する安全性	48
4-5-3-4.	胎児への安全性	48
4-5-3-5.	TDF から TAF への切り替えと安全性	48
4-5-4.	薬剤耐性	50
4-6.	核酸アナログ耐性ウイルスへの対応	50
4-6-1.	LAM 耐性ウイルス	50
4-6-2.	ADV 耐性ウイルス	51
4-6-3.	ETV 耐性ウイルス	51
4-6-4.	TDF・TAF 耐性ウイルス	52
4-6-5.	多剤耐性ウイルス	52
4-7.	核酸アナログ治療の中止	53
4-7-1.	核酸アナログ治療中止の条件	53
4-7-2.	sequential 療法	55
4-7-3.	核酸アナログ中止あるいは sequential 療法終了後の再治療	56
5.	慢性肝炎・肝硬変への対応	57
5-1.	抗ウイルス治療の基本方針	57
5-1-1.	慢性肝炎（初回治療）	57
5-1-2.	慢性肝炎（再治療）	58
5-1-3.	肝硬変	58
5-1-4.	核酸アナログ治療効果良好例・不良例における治療戦略	59

5-1-4-1. 治療効果良好例	59
5-1-4-2. 治療効果不良例	60
5-2. HBe 抗原陽性慢性肝炎	64
5-2-1. 治療開始時期	64
5-2-2. 治療薬の選択	65
5-3. HBe 抗原陰性慢性肝炎	67
5-3-1. 治療開始時期	67
5-3-2. 治療薬の選択	68
5-4. 肝硬変	69
5-4-1. 代償性肝硬変	69
5-4-2. 非代償性肝硬変	70
5-5. 抗ウイルス治療による発癌抑止効果	71
5-5-1. IFN	71
5-5-2. 核酸アナログ製剤	72
6. その他の病態への対応	73
6-1. 急性肝炎	73
6-2. 劇症肝炎	74
6-2-1. 診断・病態	74
6-2-2. 治療方針	75
6-2-3. 核酸アナログ	76
6-2-4. IFN	77
6-3. HBV 再活性化	77
6-3-1. HBV 再活性化のリスク	83
6-3-2. スクリーニング	84
6-3-3. 基本的な HBV 再活性化対策	84
6-3-4. 肝移植	86
6-3-5. その他の臓器移植	86
6-3-6. 造血幹細胞移植	86
6-3-7. リツキシマブを含む化学療法	86
6-3-8. 通常化学療法	87
6-3-9. リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法	88
6-3-10. 新規分子標的治療薬	88
6-3-11. C 型肝炎に対する抗ウイルス治療	89
6-4. HIV 重複感染	90
6-4-1. 疫学	90
6-4-2. 基本的原則	90

6-4-3. 治療上の問題点と対応	91
文 献	94
肝炎治療ガイドライン作成に関する利益相反について (2017年6月1日現在)	122
資料1 抗ウイルス治療の基本方針	124
資料2 治療効果による核酸アナログの選択	125
資料3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン	127
資料4 添付文書上B型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤 (2017年5月現在)	129

<エビデンスレベル>

-
- | | |
|----|--|
| 1a | ランダム化比較試験のメタアナリシス |
| 1b | 少なくとも1つのランダム化比較試験 |
| 2a | ランダム割り付けを伴わない同時コントロールを伴うコホート研究
(前向き研究、prospective study、concurrent cohort study など) |
| 2b | ランダム割り付けを伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究
(historical cohort study、retrospective cohort study など) |
| 3 | case-control study 研究(後ろ向き研究) |
| 4 | 処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究 |
| 5 | 症例報告、ケースシリーズ |
| 6 | 専門家個人の意見(専門家委員会報告を含む) |
-

<推奨グレード>

-
- | | |
|----|---------------------------|
| A | 行うよう強く勧められる |
| B | 行うよう勧められる |
| C1 | 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない |
| C2 | 科学的根拠がないので、勧められない |
| D | 行わないよう勧められる |
-

1. 総説

1-1. B型肝炎ウイルス

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus ; HBV) 持続感染者は世界で約4億人存在すると推定されている¹⁾。わが国におけるHBVの感染率は約1%である。出産時ないし乳幼児期においてHBVに感染すると、9割以上の症例は持続感染に移行する。そのうち約9割は若年期にHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へとHBe抗原セロコンバージョンを起こして非活動性キャリアとなり、ほとんどの症例で病態は安定化する。しかし、残りの約1割では、ウイルスの活動性が持続して慢性肝炎の状態が続き、年率約2%で肝硬変へ移行し、肝細胞癌、肝不全に進展する²⁻⁴⁾。

HBVに関わる臨床研究の歴史は1964年のBlumbergらによるオーストラリア抗原(後のHBs抗原)の同定にはじまる。その後、Princeら・大河内らにより、オーストラリア抗原が肝炎の発症に関係することが報告され、さらにHBVに感染しても肝炎を発症しない、いわゆる無症候性キャリアが存在することや、HBVが慢性肝疾患の原因となることなど、新たな事実が次々に判明した。HBVの本態であるDane粒子が同定されたのは1970年、HBe抗原が発見されたのは1972年である。1979年にはウイルス粒子からHBVゲノムがクローニングされ、ウイルス遺伝子(HBV DNA)の測定が可能となった。

わが国では、1972年に日本赤十字社の血液センターにおけるHBs抗原のスクリーニング検査が開始された。さらに、1986年に開始された母子感染防止事業に基づく出生児に対するワクチンおよび免疫グロブリン投与により、垂直感染による新たなHBVキャリア成立が阻止され、若年者におけるHBs抗原陽性率は著しく減少した。しかし、一方で性交渉に伴う水平感染によるB型急性肝炎の発症数は減少せず、近年では、肝炎が遷延し慢性化しやすいゲノタイプAのHBV感染が増加傾向にある⁵⁾。

1-2. HBV持続感染者の自然経過

HBV自身には細胞傷害性がないか、あっても軽度であると考えられている。肝細胞障害は、主としてHBV感染細胞を排除しようとする宿主の免疫応答である細胞傷害性T細胞による細胞性免疫によって引き起こされる。この他にも抗原特異的ヘルパーT細胞、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーT細胞などの免疫担当細胞が炎症、病態形成に関与する。HBV持続感染者の病態は、宿主の免疫応答とHBV DNAの増殖の状態により、主に次の4期に分類される(図1)。

① 免疫寛容期 immune tolerance phase

乳幼児期はHBVに対する宿主の免疫応答が未発達のため、HBVに感染すると持続感染に至る。その後も免疫寛容の状態、すなわちHBe抗原陽性かつHBV DNA増殖が活発であるが、ALT値は正常で肝炎の活動性がほとんどない状態が続く(無症候性キャリア)。感染力は強い。多くの例では乳幼児期における感染後、免疫寛容期が長期間持続するが、その期間は数年から20年以上まで様々である。

② 免疫応答期 immune clearance phase

成人に達すると HBV に対する免疫応答が活発となり、免疫応答期に入って活動性肝炎となる。HBe 抗原の消失・HBe 抗体の出現 (HBe 抗原セロコンバージョン) に伴って HBV DNA の増殖が抑制されると肝炎は鎮静化する。しかし肝炎が持続して HBe 抗原陽性の状態が長期間続くと肝病変が進展する (HBe 抗原陽性慢性肝炎)。

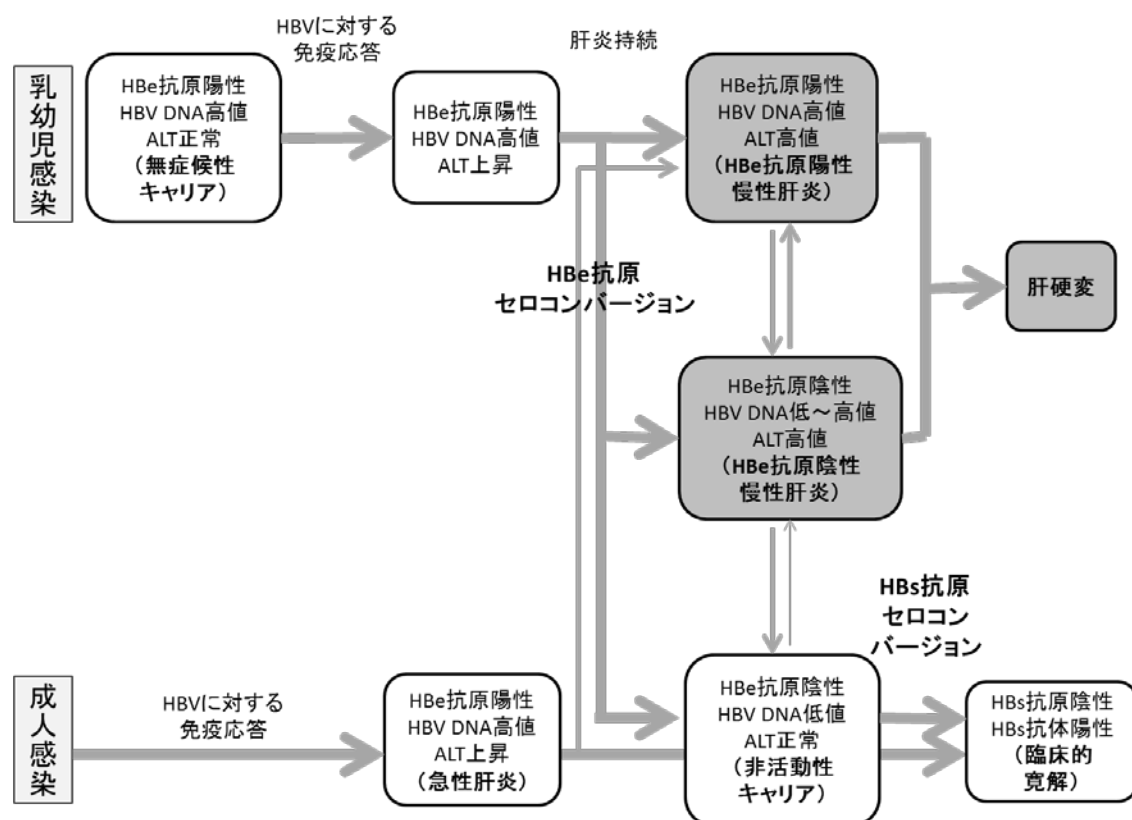
③ 低増殖期 low replicative phase (inactive phase)

HBe 抗原セロコンバージョンが起こると多くの場合肝炎は鎮静化し、HBV DNA 量は 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 以下の低値となる (非活動性キャリア)。しかし 10~20%の症例では、HBe 抗原セロコンバージョン後、HBe 抗原陰性の状態で HBV が再増殖し、肝炎が再燃する (HBe 抗原陰性慢性肝炎)。また 4~20%の症例では、HBe 抗体消失ならびに HBe 抗原の再出現 (リバースセロコンバージョン) を認める。

④ 寛解期 remission phase

HBe 抗原セロコンバージョンを経て、一部の症例では HBs 抗原が消失し HBs 抗体が出現する。寛解期では、血液検査所見、肝組織所見ともに改善する。HBV 持続感染者での自然経過における HBs 抗原消失率は年率約 1%と考えられている。

図 1 HBV 持続感染者の自然経過



このように、HBV 持続感染者はその自然経過において HBe 抗原陽性の無症候性キャリアから、HBe 抗原陽性あるいは陰性の慢性肝炎を経て、肝硬変へと進展しうる。肝硬変まで病期が進行すれば年率 5~8%で肝細胞癌が発生する。一方、自然経過で HBe 抗原セロコンバージョンが起こった後に HBV DNA 量が減少し、ALT 値が持続的に正常化した HBe 抗原陰性の非活動性キャリアでは、病期の進行や発癌のリスクは低く、長期予後は良好である。HBV 持続感染者の治療に当たっては、HBV 持続感染者のこのような自然経過をよく理解しておくことが必要である。

なお、成人に達してからの感染では、感染後早期に免疫応答が起こり、急性肝炎後にウイルスが排除され肝炎が鎮静化するのが一般的であるが、HBV ゲノタイプ A の増加により近年は成人期の感染でも慢性肝炎に移行する症例が増えている⁵⁾。

1-3. 治療目標 — 何を指すべきか？

HBV 持続感染者に対する抗ウイルス治療の治療目標は「HBV 感染者の生命予後および QOL を改善すること」である。

HBV 感染は 3 種の病態を通して生命予後に直接関与する。すなわち、急性肝不全、慢性肝不全ならびに肝細胞癌である。このうち HBV による急性肝不全発症は、一般には予測ならびに予防が困難であり、免疫抑制薬などが誘因となる HBV 再活性化の発症予防が治療の中心となる。その一方、HBV 持続感染による慢性肝不全ならびに肝細胞癌発生については明らかなリスク因子が存在し、抗ウイルス治療によってリスク因子を消失させ、発症リスクを低減させることが可能である。すなわち、HBV 持続感染者に対する抗ウイルス治療の治療目標は、「肝炎の活動性と肝線維化進展の抑制による慢性肝不全の回避ならびに肝細胞癌発生の抑止、およびそれらによる生命予後ならびに QOL の改善」と言い換えることができる。この最終目標を達成するために最も有用な surrogate marker は HBs 抗原であり、本ガイドラインでは HBV 持続感染者における抗ウイルス治療の長期目標を“HBs 抗原消失”に設定した(表 1)。

HBs 抗原消失に至るまでの抗ウイルス治療の短期目標は、ALT 持続正常化 (30 U/L 以下)、HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性 (HBe 抗原陽性例では HBe 抗原陰性化、HBe 抗原陰性例では HBe 抗原陰性および HBe 抗体陽性状態の持続)、HBV DNA 増殖抑制の 3 項目である。

HBV DNA 量の目標は、慢性肝炎と肝硬変で異なり、また治療薬剤により異なる。核酸アナログ治療では高率に HBV DNA の陰性化が得られ、治療を継続することで持続的に陰性化を維持することが可能である。したがって、治療中 (on-treatment) の目標は、慢性肝炎・肝硬変にかかわらず、高感度のリアルタイム PCR 法での HBV DNA 陰性である。また、慢性肝炎例において何らかの理由により核酸アナログ投与を中止した場合 (off-treatment) には、治療中止後 HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満を維持することが、治療を再開せず経過観察を継続する上での指標となる。線維化進行例や肝硬変例では核酸アナログの中止は推奨されない。

また、インターフェロン (interferon; IFN) 治療では、治療終了後の HBe 抗原セロコンバ

ージョンや HBs 抗原量の低下・消失が期待できることから、治療中の HBV DNA 量低下という目標を設定せず、一定期間（24～48 週）の治療を完遂することが望ましい。核酸アナログ中止後と同様、治療終了後 24～48 週で HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満を維持することが、経過観察を行う上での指標となる。

表1 抗ウイルス治療の目標

長期目標	HBs 抗原消失	
短期目標	慢性肝炎	肝硬変
ALT	持続正常 *1	持続正常 *1
HBe 抗原	陰性 *2	陰性 *2
HBV DNA 量 *3		
on-treatment (核酸アナログ継続治療例)	陰性	陰性
off-treatment (IFN 終了例/核酸アナログ中止例) *4	2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満	— *5

*1 30 U/L 以下を「正常」とする。

*2 HBe 抗原陽性例では HBe 抗原陰性化、HBe 抗原陰性例では HBe 抗原陰性および HBe 抗体陽性状態の持続。

*3 リアルタイム PCR 法を用いて測定する。

*4 抗ウイルス治療終了後、24～48 週経過した時点で判定する。

*5 肝硬変では核酸アナログが第一選択であり、核酸アナログの中止は推奨されない。

【Recommendation】

- HBV 持続感染者に対する抗ウイルス治療の治療目標は、肝炎の活動性と肝線維化進展の抑制による慢性肝不全の回避ならびに肝細胞癌発生の抑止、およびそれらによる生命予後ならびに QOL の改善である（グレード A）。
- この治療目標を達成するために最も有用な surrogate marker は HBs 抗原であり、抗ウイルス治療の長期目標は HBs 抗原消失である（レベル 2b、グレード A）。
- HBs 抗原消失に至るまでの抗ウイルス治療の短期目標は、ALT 持続正常化、HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性、HBV DNA 増殖抑制の 3 項目である（レベル 2b、グレード A）。
- 核酸アナログ治療中 (on-treatment) の目標は、慢性肝炎・肝硬変にかかわらず、HBV DNA 陰性である（レベル 2b、グレード A）。

- 慢性肝炎例において核酸アナログ投与を中止した場合 (off-treatment) には、治療中止後 HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満を維持することが、治療を再開せず経過観察を継続する上での指標となる (レベル 2b、グレード A)。
- IFN 治療では、治療終了後の HBe 抗原セロコンバージョンや HBs 抗原量の低下・消失が期待できることから、治療中の HBV DNA 量低下という目標を設定せず、一定期間 (24~48 週) の治療を完遂することが望ましい。治療終了後 24~48 週で HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満を維持することが指標となる (レベル 2a、グレード A)。

1-4. 治療薬 — どの薬剤を用いるべきか？

現在、HBV 持続感染者に対する抗ウイルス治療において用いられる薬剤は、IFN と核酸アナログ製剤である。表 2 にわが国における抗ウイルス治療の経緯を示す。

表2 日本における抗ウイルス治療の経緯

1987 年	従来型 IFN (28 日間; HBe 抗原陽性のみ)
2000 年	LAM (ラミブジン)
2002 年	従来型 IFN (6 か月間; HBe 抗原陽性のみ)
2004 年	ADV (アデホビル)
2006 年	ETV (エンテカビル)
2011 年	Peg-IFN
2014 年	TDF (テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩)
2017 年	TAF (テノホビル・アラフェナミド)

IFN は期間を限定して投与することで持続的効果を目指す治療である。わが国において IFN による治療が開始されたのは 1987 年である。当初は投与期間が 28 日間に限定されていたが、2002 年には 6 か月間に延長され、さらに 2011 年になって B 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン (pegylated interferon; Peg-IFN) が一般臨床で使用可能となった。IFN は、HBV DNA 増殖抑制作用とともに抗ウイルス作用、免疫賦活作用を有しており、さらに PEG 化された Peg-IFN を用いることによって治療成績が向上している。治療期間は一定期間に限定され、治療反応例では投与終了後も何ら薬剤を追加投与することなく、drug free で治療効果が持続するという利点があり、さらに海外からは長期経過で HBs 抗原が高率に陰性化

すると報告されている。しかし、Peg-IFN による治療効果が得られる症例は HBe 抗原陽性の場合 20~30%、HBe 抗原陰性では 20~40%にとどまる。加えて週 1 回の通院が必要であり、様々な副作用もみられる。また、現段階においてわが国では Peg-IFN の肝硬変に対する保険適用はない。

一方、核酸アナログ製剤は、もともとヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) 感染症の治療薬として開発された抗ウイルス剤であるが、HBV 増殖過程での逆転写を阻害することがわかり、わが国では 2000 年から 2006 年にかけて、3 種類の核酸アナログ、すなわちラミブジン (lamivudine; LAM)、アデホビル (adefovir; ADV)、エンテカビル (entecavir; ETV) が B 型肝炎に対して保険適用となり、さらに 2014 年にはテノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩 (tenofovir disoproxil fumarate; TDF)、2017 年にはテノホビル・アラフェナミド (tenofovir alafenamide; TAF) が保険適用となった。核酸アナログ製剤は、ゲノタイプを問わず強力な HBV DNA 増殖抑制作用を有し、自然治癒の可能性が低い非若年者においても、ほとんどの症例で抗ウイルス作用を発揮し、肝炎を鎮静化させる。ことに現在第一選択薬となっている ETV、TDF や TAF は、LAM と比較して耐性変異出現率が極めて低く、各種治療前因子にかかわらず高率に HBV DNA 陰性化と ALT 正常化が得られる。経口薬であるため治療が簡便であり、短期的には副作用がほとんどないことも利点である。しかし投与中止による再燃率が高いため長期継続投与が必要であり、さらに長期投与において薬剤耐性変異株が出現する可能性、ならびに安全性の問題を残している。また IFN 治療と比較して HBs 抗原量の低下が少ないことも指摘されている。

このように、Peg-IFN と核酸アナログ製剤はその特性が大きく異なる治療薬であり、その優劣を単純に比較することはできない (表 3)。HBe 抗原陽性例・陰性例のいずれにおいても、長期目標である HBs 抗原陰性化率は Peg-IFN の方が優れているが、短期目標である ALT 持続正常化率、HBV DNA 増殖抑制率は核酸アナログ製剤の方が良好である (表 4、表 5)。また治療効果予測因子も Peg-IFN と核酸アナログ製剤では若干異なっている (表 6)。B 型肝炎症例の治療に当たっては、B 型肝炎の自然経過に加えて、Peg-IFN と核酸アナログ製剤の薬剤特性をよく理解し、個々の症例の病態に応じた方針を決定する必要がある。

【Recommendation】

- Peg-IFN と核酸アナログ製剤はその特性が大きく異なる治療薬であり、その優劣を単純に比較することはできない (レベル 2b、グレード B)。
- B 型肝炎症例の治療に当たっては、B 型肝炎の自然経過、および Peg-IFN と核酸アナログ製剤の薬剤特性をよく理解し、個々の症例の病態に応じた方針を決定する必要がある (グレード B)。

表3 Peg-IFN と核酸アナログ製剤: 薬剤特性

	Peg-IFN	ETV・TDF・TAF
作用機序	抗ウイルス蛋白の誘導 免疫賦活作用	直接的ウイルス複製阻害
投与経路	皮下注射	経口投与
治療期間	期間限定(24~48週間)	原則として長期継続投与
薬剤耐性	なし	まれ *1
副作用頻度	高頻度かつ多彩	少ない
催奇形性・発癌	なし	催奇形性は否定できない
妊娠中の投与	原則として不可 *2	危険性は否定できない *3
非代償性肝硬変への投与	禁忌	可能 *4
治療反応例の頻度	HBe 抗原陽性の 20~30%、 HBe 抗原陰性の 20~40% (予測困難)	非常に高率
治療中止後の効果持続	セロコンバージョン例では高率	低率

*1 ETV では 3 年で約 1%に耐性変異が出現、TDF では 8 年間投与、TAF では 2 年間の投与で耐性変異の出現は認めなかったと報告されている。

*2 欧州肝臓学会(EASL)⁶⁾、アジア太平洋肝臓学会(APASL)⁷⁾の B 型慢性肝炎に対するガイドラインでは、妊娠中の女性に対する Peg-IFN の投与は禁忌とされている。

*3 FDA(U.S. Food and Drug Administration、米国食品医薬品局)薬剤胎児危険度分類基準において、ETV は危険性を否定することができないとされるカテゴリーC であるが、TDF はヒトにおける胎児への危険性の証拠はないとされるカテゴリーB とされていた。この FDA 分類基準は現在廃止され、その後更新されていないため、TAF に対するカテゴリー分類は示されていない。

*4 非代償性肝硬変に対する核酸アナログ投与による乳酸アシドーシスの報告があるため、注意深い経過観察が必要である。

表4 Peg-IFN と核酸アナログ製剤: HBe 抗原陽性例における治療効果

	Peg-IFN	ETV	TDF	TAF
短期目標				
HBV DNA 陰性化				
短期経過	14% ⁸⁾	67~75% ^{9, 10)}	57~66% ^{11, 12)}	64% ¹³⁾
長期経過	13% ¹⁴⁻¹⁶⁾	93~94% ^{10, 17)}	93% ¹⁸⁾	93% ¹⁹⁾
HBe 抗原セロコンバージョン				
短期経過	24~36% ^{8, 20, 21)}	16~21% ^{9, 10)}	9~21% ^{11, 12)}	10% ¹³⁾
長期経過	37~60% ¹⁴⁻¹⁶⁾	34~44% ²²⁻²⁴⁾	26% ¹⁸⁾	18% ¹⁹⁾
ALT 正常化				
短期経過	37~52% ^{8, 20, 21)}	68~81% ^{9, 10)}	68% ¹¹⁾	72% ¹³⁾
長期経過	47% ¹⁴⁻¹⁶⁾	87~95% ^{10, 25)}	74% ¹⁸⁾	81% ¹⁹⁾
長期目標				
HBs 抗原陰性化				
短期経過	2.3~3.0% ^{8, 20, 21)}	1.7% ⁹⁾	3.2% ¹¹⁾	0.7% ¹³⁾
長期経過(全体)	11% ¹⁴⁾	0.6~5.1% ^{17, 22) 26)}	8% ¹⁸⁾	1.2% ¹⁹⁾
長期経過(治療反応例*)	30% ¹⁴⁾			

Peg-IFN (Peg-IFN α -2a^{8, 15, 20, 21)}、Peg-IFN α -2b^{14, 16)}):

短期経過 治療終了後 24 週^{8, 20, 21)}

長期経過 治療終了後 3 年¹⁴⁾

*治療反応例: 治療終了後 26 週で HBe 抗原陰性達成例

(全体の 37%の症例。ただしこのうち 21%では LAM 追加治療が行われている)

ETV:

短期経過 治療開始後 1 年⁹⁾

長期経過 治療開始後 2 年^{25, 26)}、3 年²²⁻²⁴⁾、4 年¹⁰⁾、5 年¹⁷⁾

TDF

短期経過 治療開始後 1 年^{11, 12)}

長期経過 治療開始後 3 年¹⁸⁾

TAF

短期経過 治療開始後 1 年¹³⁾

長期経過 治療開始後 2 年¹⁹⁾

表6 Peg-IFN と核酸アナログ製剤:治療効果予測因子

	HBe 抗原陽性		HBe 抗原陰性	
	Peg-IFN	ETV	Peg-IFN	ETV
人種	関連なし	関連なし	関連なし	関連なし
年齢	報告により不一致	関連なし	関連なし～若年	関連なし
性	関連なし～女性	関連なし	関連なし～女性	関連なし
ALT	高値	高値	関連なし～高値	関連なし～高値
HBV DNA 量	低値	低値	関連なし～低値	低値
HBs 抗原量	低値		関連なし	
ゲノタイプ	関連なし～ A (vs D)	関連なし	関連なし～ B, C (vs D)	関連なし
IL28B	Major			

1-5. 治療対象 — 誰を治療すべきか？

HBV 持続感染者に対する抗ウイルス治療の適応は、年齢、病期、肝病変（炎症と線維化）の程度、病態進行のリスク、特に肝硬変や肝細胞癌への進展のリスクなどの治療要求度をもとに判断する。現在、治療対象を選択する上で最も重要な基準は、①組織学的進展度、②ALT 値、および③HBV DNA 量である。抗ウイルス治療の効果に関連する因子については多くの報告があるが、ALT 値と HBV DNA 量とは病態進行と関連するだけでなく、IFN と核酸アナログに共通する治療効果予測因子であり、今まで公表された米国肝臓病学会（AASLD）³³⁾、欧州肝臓学会（EASL）⁶⁾、アジア太平洋肝臓学会（APASL）⁷⁾の各ガイドライン、およびわが国の厚生労働省研究班によるガイドライン³⁴⁾においても治療対象選択基準として用いられている（表7）。ALT 値と HBV DNA 量はいずれも自然経過で変動するため、適切な治療開始時期を決定するにおいては、ALT 値と HBV DNA 量の時間的推移を勘案する。

なお、最近 HBs 抗原量と発癌との関連が注目され、HBe 抗原セロコンバージョン後で HBV DNA 量が 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満であっても、HBs 抗原量が高値の症例では肝病変進展率や発癌率が高いとの報告がある³⁵⁾。しかし HBs 抗原量と長期予後との関連について現時点で十分なエビデンスは得られておらず、HBs 抗原量を治療対象選択基準に含めるか否かは今後の検討課題である。

【Recommendation】

- HBV 持続感染者における治療対象を選択する上で最も重要な基準は、①組織学的進展度、②ALT 値、および③HBV DNA 量である（レベル 2b、グレード B）。

- HBs 抗原量を治療対象選択基準に含めるか否かは今後の検討課題である（レベル 5、グレード C1）。

表 7 各ガイドラインにおける治療対象選択基準

HBe 抗原陽性 慢性肝炎	AASLD (2009) ³³⁾	EASL (2012) ⁶⁾	APASL (2008) ⁷⁾	厚労省研究班 (2014) ³⁴⁾
HBV DNA 量	≥20,000 (IU/mL)	≥2,000 (IU/mL)	≥20,000 (IU/mL)	≥4 (log copies/mL)
	①>2 x ULN	①>1 x ULN	①>2 x ULN	
	②1-2 x ULN			
ALT	>40 歳超 肝細胞癌家族歴 →肝生検	②<1 x ULN →肝生検	②≤2 x ULN >40 歳超 →肝生検	≥31 U/L
HBe 抗原陰性 慢性肝炎	AASLD (2009)	EASL (2012)	APASL (2008)	厚労省研究班 (2014)
HBV DNA 量	≥2,000 (IU/mL)	≥2,000 (IU/mL)	≥2,000 (IU/mL)	≥4 (log copies/mL)
	①>2 x ULN	①>1 x ULN	①>2 x ULN	
	②1-2 x ULN			
ALT	>40 歳超 肝細胞癌家族歴 →肝生検	②<1 x ULN →肝生検	②≤2 x ULN >40 歳超 →肝生検	≥31 U/L
肝硬変	AASLD (2009)	EASL (2012)	APASL (2008)	厚労省研究班 (2014)
HBV DNA 量	≥2,000 (<2,000 *1) (IU/mL)	detectable	≥2,000 (IU/mL)	≥2.1 (log copies/mL)
ALT	>1 x ULN (>2 x ULN *1)	-	-	-

*1 ALT >2 x ULN であれば、HBV DNA 量が <2,000 IU/mL であっても治療適応。

1-5-1. 慢性肝炎—治療対象とならない症例は？

慢性肝炎における治療適応は、ALT が異常値、HBV DNA 量が高値、および組織学的な肝病変の存在である。したがって、ALT が正常であり組織学的な肝病変がないか、あるいは軽度である 2 つの病態、すなわち、免疫寛容期にある HBe 抗原陽性の無症候性キャリアと、HBe 抗原セロコンバージョン後の非活動性キャリアには治療適応がない。さらに、HBe 抗原陽性慢

性肝炎の ALT 上昇時には、自然経過で HBe 抗原が陰性化する可能性が年率 7~16%あるため^{4, 36-38)}、線維化進展例でなく、劇症化の可能性がないと判断されれば、自然経過での HBe 抗原セロコンバージョンを期待して 1 年間程度治療を待機することも選択肢である。

【Recommendation】

- HBe 抗原陽性の無症候性キャリア、および HBe 抗原陰性の非活動性キャリアは治療適応がない（レベル 2b、グレード B）。
- HBe 抗原陽性慢性肝炎の ALT 上昇時には、線維化進展例でなく、劇症化の可能性がないと判断されれば、1 年間程度治療を待機することも選択肢である（レベル 6、グレード B）。

1-5-2. 非活動性キャリアの定義

非活動性キャリアの診断には注意が必要であり、慎重な判断を要する。

まず、ALT 値がいくつ以上の場合を異常とするかという問題がある。ALT の正常値についての明らかなコンセンサスは存在せず、国内・海外の臨床研究のほとんどがその施設における基準値を正常値と定義している。欧米において、男性 30 U/L 以下、女性 19 U/L 以下を正常値とするという提案がなされたが³⁹⁾、B 型肝炎における妥当性は検証されていない。近年では治療適応となる ALT の基準値は下がりつつあり、より積極的な治療介入を推奨する傾向にある。一方、わが国においては厚生労働省研究班により、2008 年から ALT 値の治療適応基準が 31 U/L 以上と定義されており³⁴⁾、本ガイドラインにおいても、慢性肝炎における ALT 正常値を 30 U/L 以下と定義し、31 U/L 以上は異常として治療対象とする。なお、脂肪肝、薬剤、飲酒など、B 型肝炎以外の原因が ALT 値上昇の主因であると判断される場合は、抗ウイルス治療の対象としない。

HBV DNA 量の治療適応基準についてもコンセンサスは存在せず、現時点で AASLD、EASL、APASL の各ガイドラインにおいて相違があるが（表 7）、いずれのガイドラインも治療法の進歩とともに治療適応基準が引き下げられてきた。HBV 持続感染者では、ALT 正常例においても肝細胞癌が発生し、HBV DNA 量の上昇に伴って発癌率が上昇し、HBV DNA 量が 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 以上では有意に発癌率が上昇することが明らかになっている⁴⁰⁾。

また、1 年間に 3 回以上測定した ALT が 40 U/L 未満の HBe 抗原陰性症例において肝生検所見を検討した結果からは、HBV DNA 量が 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満であれば肝炎活動性・肝線維化とも軽度であり、長期予後が良好であると報告されている⁴¹⁾。

以上から本ガイドラインでは、治療適応のない HBe 抗原セロコンバージョン後の非活動性キャリアを、「抗ウイルス治療がなされていない drug free の状態で、1 年以上の観察期間のうち 3 回以上の血液検査で①HBe 抗原が持続陰性、かつ②ALT 値が持続正常 (30 U/L 以下)、かつ③HBV DNA 量が 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満、のすべてを満たす症例」と定義した。しかし、この条件に合致しても線維化進展例では発癌リスクが高いため、画

像所見や血小板数などで線維化の進展が疑われる場合には肝生検による精査を行い、治療適応を検討しなければならない。

なお、本ガイドラインでは、前述した慢性肝炎の off-treatment において治療を再開せず経過観察を継続するための指標と、HBe 抗原陰性の非活動性キャリアの定義とを統一し、HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満と設定した。ただし、こうした設定は、指標が達成された off-treatment 症例の長期予後が、自然経過の非活動性キャリアの予後と同等であることを前提としているが、厳密な意味ではこれについてのエビデンスはなく、今後の検討課題である。

【Recommendation】

- HBe 抗原陰性の非活動性キャリアは、1年以上の観察期間のうち3回以上の血液検査において、HBe 抗原陰性、ALT 値 30 U/L 以下、HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満、の3条件すべてを満たす症例と定義される（レベル 2b、グレード B）。

1-5-3. 肝生検の適応

肝生検によって、抗ウイルス治療の適応を判断する際の有用な情報が得られる。ALT が正常～軽度上昇する症例や、間欠的に上昇する症例では、以下に述べる治療適応基準に該当しなくてもオプション検査として肝生検を施行し、中等度以上の肝線維化（F2 以上）、肝炎活動性（A2 以上）を認めた場合には治療適応とする。特に、40 歳以上で HBV DNA 量が多い症例^{2, 42, 43)}、血小板数 15 万未満の症例、肝細胞癌の家族歴のある症例^{44, 45)}では発癌リスクが高いため、肝生検を施行して治療適応を検討する。HBe 抗原陰性の非活動性キャリアでは線維化進展例・非進展例の鑑別はしばしば困難であり、正確な診断には肝生検が有用である。一方、臨床的に明らかな肝硬変や、ALT が正常値の2倍以上を持続する慢性肝炎では、治療適応判断のみを目的とした肝生検は必須ではない。

肝生検に代わる非侵襲的方法による肝線維化評価としては、血液線維化マーカー、CT や超音波検査などの画像診断、肝硬度評価⁴⁶⁻⁵⁰⁾などがあり、これらの方法で明らかな肝線維化を認めた場合には治療適応とする。ただし、血液線維化マーカー単独による線維化の評価は診断精度が低いため適切ではない。血液による線維化の指標としては血小板値、血清γグロブリン値、血清α₂マクログロブリンなどが参考になるものの、単独のマーカーによる評価は困難である⁵¹⁾。

1-5-4. 慢性肝炎—治療対象とすべき症例は？

無症候性キャリアではなく、非活動性キャリアの定義にも該当しない慢性肝炎は、抗ウイルス治療の対象となる。すなわち、HBe 抗原の陽性・陰性や年齢にかかわらず、「ALT 31 U/L 以上、かつ HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 以上」という条件を満たす慢性肝炎は治療対象とするべきである（表8）。また、非活動性キャリアの定義を満たす症例

でも、HBV DNA が陽性であり、かつ線維化が進展し発癌リスクが高いと判断される症例は治療対象となる。

【Recommendation】

- 慢性肝炎の治療対象は、HBe 抗原の陽性・陰性にかかわらず、ALT 31 U/L 以上かつ HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 以上である (レベル 6、グレード B)。
- 上記基準に該当しなくても、ALT が軽度あるいは間欠的に上昇する症例、40 歳以上で HBV DNA 量が多い症例、血小板数 15 万未満の症例、肝細胞癌の家族歴のある症例、画像所見で線維化進展が疑われる症例は発癌リスクが高いため、オプション検査として肝生検あるいは非侵襲的方法による肝線維化評価を施行することが望ましい (レベル 2b、グレード B)。
- 非活動性キャリアの定義を満たす症例でも、HBV DNA が陽性であり、かつ線維化が進展し発癌リスクが高いと判断される症例は治療対象となる (レベル 2b、グレード B)。

表8 HBV 持続感染者における治療対象

	ALT	HBV DNA 量
慢性肝炎 *1 *2 *3	≥31 U/L	≥2,000 IU/mL (≥3.3 LogIU/mL)
肝硬変	—	陽性

*1 慢性肝炎では HBe 抗原陽性・陰性を問わずこの基準を適用する。

*2 無症候性キャリア、および非活動性キャリア(1年以上の観察期間のうち3回以上の血液検査において、HBe 抗原陰性、ALT 値 30 U/L 以下、HBV DNA 量 2,000 IU/mL(3.3 LogIU/mL)未満)は治療対象ではない。また、HBe 抗原陽性慢性肝炎例の ALT 上昇時には、線維化進展例でなく、劇症化の可能性がないと判断されれば、ALT 値、HBe 抗原、HBV DNA 量を測定しながら1年間程度治療を待機することも選択肢である。ただし HBV DNA が陽性かつ線維化が進展した非活動性キャリア症例は治療対象となる。

*3 ALT 値が軽度あるいは間欠的に上昇する症例、40 歳以上で HBV DNA 量が多い症例、血小板数 15 万未満の症例、肝細胞癌の家族歴のある症例、画像所見で線維化進展が疑われる症例では、肝生検あるいは非侵襲的方法による肝線維化評価を施行することが望ましい。

1-5-5. 肝硬変

肝硬変においても、治療の必要性は慢性肝炎と同様に ALT 値と HBV DNA 量を参考として判断する。ただし、肝硬変は慢性肝炎と比較し慢性肝不全、肝癌への進展リスクが高いた

め、より積極的な治療介入が必要であり、慢性肝炎とは異なる治療適応基準が採用される。すなわち、肝硬変では HBV DNA が陽性であれば、HBe 抗原陽性・陰性、ALT 値、HBV DNA 量にかかわらず治療対象とする（表 8）。一方、HBV DNA が検出感度以下の症例は抗ウイルス治療の対象外である。

【Recommendation】

- 肝硬変では HBV DNA が陽性であれば、HBe 抗原、ALT 値、HBV DNA 量にかかわらず治療対象とする（レベル 6、グレード B）。

1-5-6. 発癌リスクを踏まえた経過観察

治療をせず経過観察を基本とする症例の中でも、発癌リスクの高い症例、すなわち 40 歳以上、男性、高ウイルス量、飲酒者、肝細胞癌の家族歴、HCV・HDV・HIV 共感染、肝線維化進展例、肝線維化進展を反映する血小板数の低下例、ゲノタイプ C、コアプロモーター変異型などでは、定期的な画像検査による肝細胞癌のサーベイランスが必要である。また HBs 抗原が陰性化し HBs 抗体が出現した慢性肝炎症例でも、HBs 抗原消失前にすでに肝硬変に進展していた症例では発癌リスクがあること⁵²⁻⁵⁸⁾、さらに HBV 完全閉環二本鎖 DNA (covalently closed circular DNA; cccDNA) が排除されても HBV ゲノムの組み込みにより肝細胞癌発生リスクが残る⁵⁹⁻⁶¹⁾ことを認識すべきである。

【Recommendation】

- 経過観察を基本とする症例でも、発癌リスクの高い症例では定期的な画像検査による肝細胞癌のサーベイランスが必要である（レベル 5、グレード B）。
- 慢性肝炎からの HBs 抗原消失例でも肝細胞癌発生リスクがあることを認識すべきである（レベル 5、グレード B）。

2. HBV マーカーの臨床的意義

HBV マーカーは B 型急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変の病態を把握する上で欠かすことができない。臨床において様々な HBV マーカーが用いられているが、ここでは経過や治療効果を予測する上で極めて重要である、HBV ゲノタイプ・HBV DNA 量・HBs 抗原量・HB コア関連抗原について解説する。

2-1. HBV ゲノタイプ

一般に DNA ウイルスは RNA ウイルスに比較して遺伝子変異が少ないが、HBV は DNA ウイルスであるにもかかわらず、ウイルス増殖の中に逆転写過程を持つため、高率に変異を起こすことが知られている⁶²⁾。この遺伝子変異に由来する塩基配列の違いによる分類が HBV ゲノタイプであり、現在 A 型から J 型までの 9 つのゲノタイプ (I は C の亜型) に分類されている。わが国においてはゲノタイプ A、B、C、D の 4 種がほとんどである。HBV ゲノタイプ検査法には、RFLP (restriction fragment length polymorphism) 法、EIA (enzyme immunoassay) 法、塩基配列に基づく系統解析がある。これらのうち保険収載されている

ものはEIA法のみである。EIA法はUsudaらの開発した方法で、PreS2領域のゲノタイプに特異的なアミノ酸を認識するモノクローナル抗体を組み合わせた酵素免疫測定法である⁶³⁾。HBVゲノタイプによる臨床像の差異が数多く報告されており、予後や治療効果予測に有用である(表9)⁶⁴⁾。

表9 HBVゲノタイプとその特徴

ゲノタイプ	地域特異性	日本における臨床的特徴
A	欧米型(HBV/A2/Ae)	慢性化しやすい(5~10%)
	アジア型・アフリカ型(HBV/A1/Aa)	若年者を中心に増加傾向
B	アジア型(HBV/Ba)	劇症化しやすい
	日本型(HBV/B1/Bj)	10数%を占める
C	東南アジア(HBV/Cs)	肝細胞癌を発症しやすい
	東アジア(HBV/Ge)	約85%を占める
D	南欧、エジプト、インドなど	わが国ではまれ、治療抵抗性
E	西アフリカに分布	わが国では極めてまれ
F	主に中南米	わが国では極めてまれ
G	フランス、ドイツ、北米などで報告	わが国では極めてまれ
H	主に中南米	わが国では極めてまれ
J	ボルネオ?	わが国では極めてまれ

HBVゲノタイプAはわが国において若年者間での水平感染に関与しており、都市部を中心にHBVゲノタイプAの割合が増えつつある⁶⁵⁾。ことにHBVゲノタイプAeは本来欧米に多く存在したが、最近の検討から性行為や薬物乱用によりわが国の若者の間で感染が広がっていることが明らかとなっている。一般にB型肝炎は成人期に感染した場合、急性肝炎後にウイルスが排除され肝炎が鎮静化するが、HBVゲノタイプAでは急性肝炎後感染が遷延化する傾向があり、キャリア化しやすいことが特徴である⁵⁾。ただしHBVゲノタイプAは一般に予後良好である。

HBVゲノタイプBは、日本型であるHBVゲノタイプBjと日本以外のアジアに分布するHBVゲノタイプBaとに大きく分類される。HBVゲノタイプBjは日本でのみ認められる株で、東北地方、沖縄、北海道の一部に多く分布している。病態としては非常に穏やかで、そのほとんどが無症候性キャリアとしてその一生を終え、肝細胞癌の発症頻度は極めて低い。

しかしながら、Bj タイプはプレコア領域に変異(1896 番目)が入りやすく、このプレコア変異株に感染すると個体内で急激にウイルスが増殖し、劇症肝炎の要因となりうる。HBV ゲノタイプ Bj と 1896 変異は劇症肝炎の独立した因子としても報告されており、注意が必要である⁶⁶⁾。HBV ゲノタイプ Ba はコアプロモーターからコアにかけての一部分が HBV ゲノタイプ C と類似の遺伝子配列となった組換え型である。HBV ゲノタイプ Ba は肝細胞癌発生リスクが比較的高いことが報告され、亜型によりその性質が大きく異なる。

HBV ゲノタイプ C の肝細胞癌発生リスクは HBV ゲノタイプ Ba よりも高く⁶⁷⁾、従来型 IFN 治療に対して抵抗性である。

HBV ゲノタイプ D は通常欧米に分布しているが、局地的な感染地域がいくつかあり、亜型が複数存在している。HBV ゲノタイプ D の中では HBV ゲノタイプ D1 が最も多く確認されており、多数の検討がなされている。HBV ゲノタイプ D1 には特異的な遺伝子変異があり、病態との関連についての報告がなされている⁶⁸⁾。欧州からの報告では、HBV ゲノタイプ D は HBV ゲノタイプ A に比較して IFN 治療抵抗性であり、予後不良である⁶⁹⁾。

【Recommendation】

- HBV ゲノタイプ A はわが国において若年者間での水平感染に関与している。急性肝炎後にキャリア化しやすい(レベル 2b、グレード B)。
- HBV ゲノタイプ B のうち HBV ゲノタイプ Bj は日本でのみ認められる。ほとんどが無症候性キャリアとしてその一生を終え、肝細胞癌の発症頻度は極めて低いが、プレコア領域に変異の入った変異株に感染すると劇症肝炎の要因となりうる(レベル 3、グレード B)。
- HBV ゲノタイプ C は肝細胞癌の発症リスクが高く、従来型 IFN 治療に対して抵抗性である(レベル 2a、グレード B)。

2-2. HBV DNA 量

HBV DNA 量は、病態の把握や治療効果判定、ウイルス学的ブレイクスルーの診断に有用である。また、HBV DNA 量が高値な場合は発癌率が高いため、予後にも関連する因子である⁴⁰⁾。HBV DNA 量の測定法として、従来は Amplicor HBV Monitor test (Roche Diagnostics Systems, Branchburg, NJ, USA)、HBV DNA TMA-HPA test (transcription-mediated amplification-hybridization protection assay, Chugai Diagnostics Science, Tokyo; TMA 法)が用いられていたが、現在では、これらの 2 法と比較して高感度かつ測定レンジが広い real-time detection PCR test (リアルタイム PCR 法)が使用されることが多い。このリアルタイム PCR 法では HBV ゲノム上の保存された S 領域にプライマーとプローブが設定されている。HBV プローブは 5' 末端に蛍光標識し、3' 末端にクエンチャーを標識した短いオリゴヌクレオチドである。リアルタイム PCR 法による HBV DNA 量測定では、ある一定の蛍光強度に到達した時の PCR サイクル数から PCR プロダクト量を算出するため、感度が良く、ダイナミックレンジも広いのが特徴である。高感度であるたの効果判定のみなら

ず、ウイルス学的ブレイクスルーや HBe 抗原陰性例での HBV 検出、肝炎再燃・再活性化症例の早期予測、さらには潜在性 HBV 感染の検出が可能となる。TMA 法との相関も良く、臨床において HBV DNA を定量する際にはリアルタイム PCR 法を使用することが望ましい。なお、HBV DNA 量の単位表記に留意すべきである。過去、日本では HBV DNA 量の単位として copies/mL が採用されていたが、国際的には IU（国際単位）/mL が採用されており、AASLD、EASL、APASL のガイドラインでも IU/mL によって表記されている。2016 年に日本肝臓学会でも HBV DNA 量の単位として当面 copies/mL と IU/mL とを併記し、その後 IU/mL へ移行することが決定された。本ガイドラインにおいても、2017 年 8 月に改訂した第 3 版からは IU/mL、および検査会社の報告書でしばしば用いられている LogIU/mL によって表記している。表 10 に IU/mL と copies/mL との換算係数を示す。例えば、治療の目安にもなっている 2,000 IU/mL は、TaqMan 法（Roche）では 4.07 log copies/mL（換算係数 × 5.82）となる。ところが同じリアルタイム PCR 法でも、AccuGene 法（Abbott）では 3.83 log copies/mL（換算係数 × 3.41）となり、若干異なる値となる。

表10 HBV DNA 定量(リアルタイム PCR 法)
－TaqMan 法と AccuGene 法の測定範囲・換算係数－

測定法	検体	測定範囲				2,000 IU/mL を 換算すると？
		IU/mL	(換算係数)	copies/mL	log copies/mL	
TaqMan (Roche)	血清／血漿	20～1.7×10 ⁸	⇒ (×5.82)	116～ 9.9×10 ⁸	2.1～9.0	4.07 log copies/mL
AccuGene (Abbott)	血清／血漿	10～1.0×10 ⁹	⇒ (×3.41)	34～ 3.4×10 ⁹	1.53～9.5	3.83 log copies/mL

TaqMan と AccuGene では単位換算係数(IU ⇒コピー)が異なるため、コピー単位での報告値は 1:1 の関係にはならないことに注意。

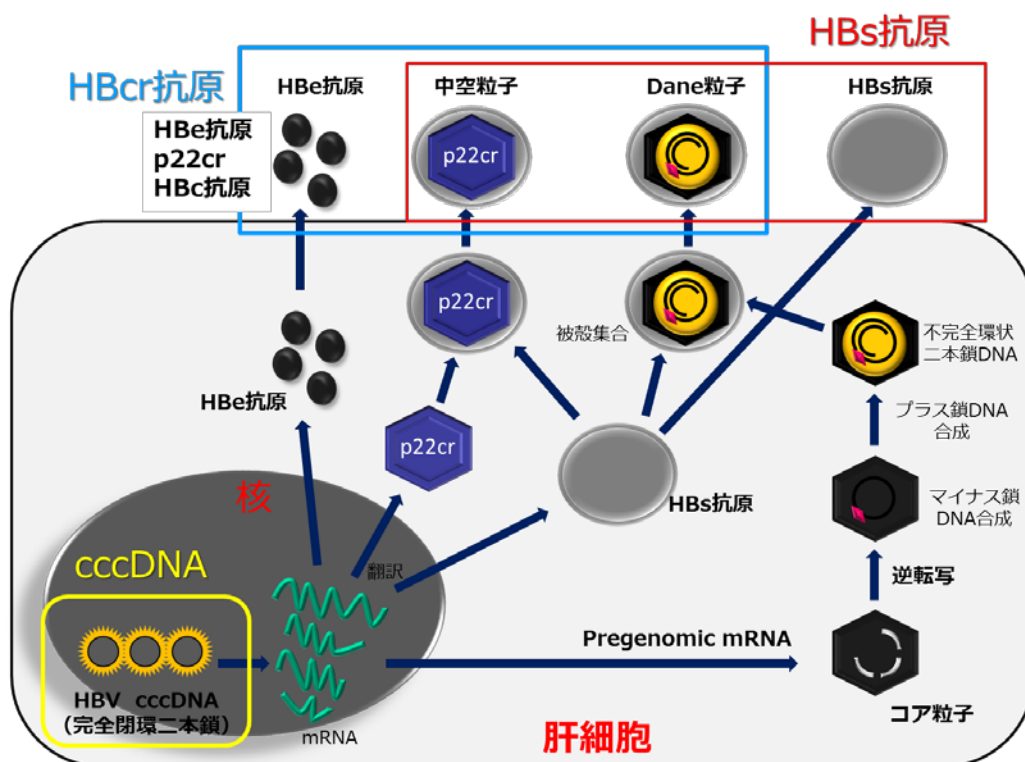
【Recommendation】

- 臨床において HBV DNA を定量する際にはリアルタイム PCR 法を使用することが望ましい(レベル 2b、グレード A)。

2-3. HBs 抗原量

HBs 抗原は HBV のエンベロープに存在する抗原であり、血中には Dane 粒子のほかに中空粒子、小型球形粒子、管状粒子として存在し、いずれも肝細胞内の cccDNA から産生される(図 2)。

図2 HBV 関連マーカー



従来、HBs 抗原量の測定には定性試薬が使用され、B 型肝炎の診断だけに用いられてきたが、近年複数の定量試薬が開発され、予後や治療効果判定における有用性が注目されるようになった^{70, 71)}。

表 1 1 に HBs 抗原測定試薬の一覧を示す。定性試薬では測定結果はカットオフ・インデックス (COI) で表記され、1.0 以上を陽性と判定し、それ以上の測定値は半定量であり、参考値として表示される。一方、定量試薬としては、アーキテクト (アボット社)、HISCL (シスメックス社)、エクルーシス (ロシュ・ダイアグノスティックス) が使用されている。それぞれの判定基準値および測定範囲は表 1 1 に示す通りであり、IU/mL で表記され、希釈により広範囲の定量が可能である。さらに最近、従来の約 10 倍高感度の HBs 抗原定量試薬 (レミパルス HBsAg-HQ、BLEIA ‘栄研’ HBs 抗原) が開発され、臨床応用が期待されている。

HBs 抗原量は、年齢や HBV DNA 量、HBV ゲノタイプなどにも影響される⁷²⁾。HBV DNA 量は抗ウイルス治療により速やかに感度未満となる場合が多いため、HBV DNA 量による治療効果判定は困難であることが指摘されており、HBV DNA 量に代わって HBs 抗原定量値を経時的に把握することが有用とする報告が散見されるようになった。HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎では、Peg-IFN α -2a 単独または LAM との併用療法において、投与開始 24 週時点での

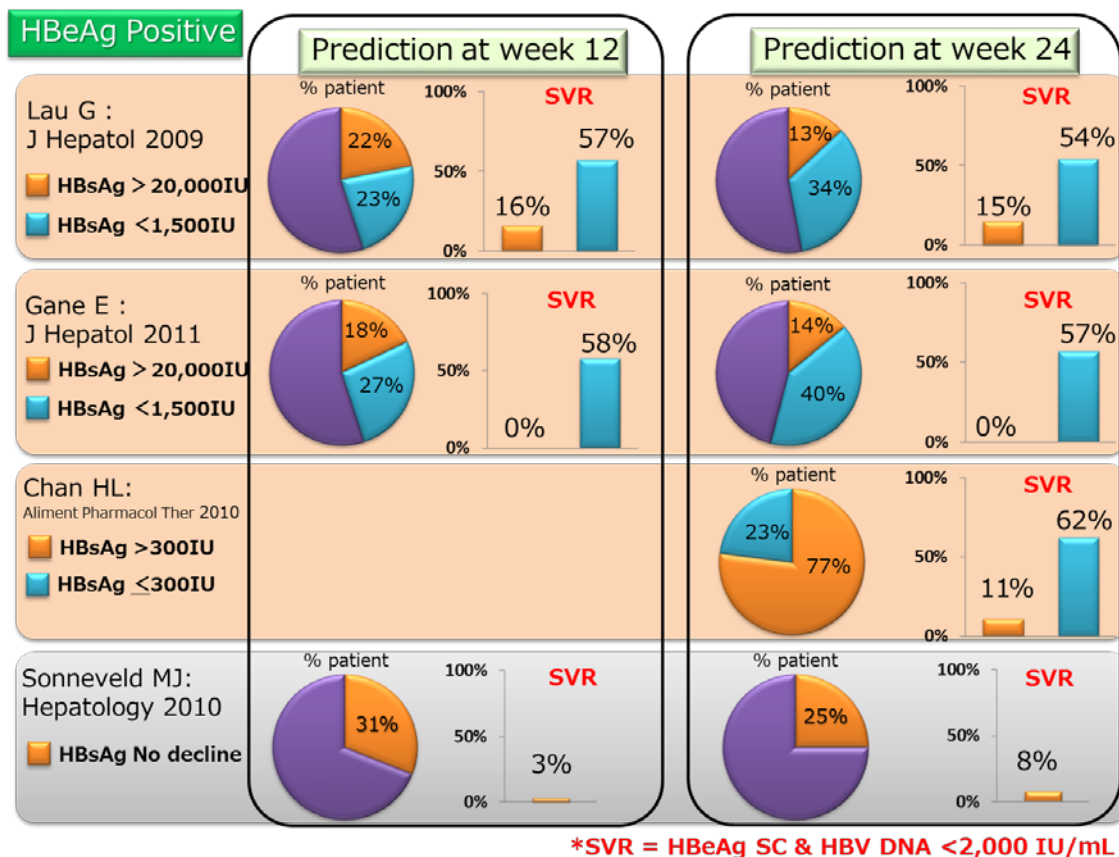
HBs 抗原量を測定することにより、治療終了 24 週後の HBe 抗原セロコンバージョン、HBV DNA 量、HBs 抗原消失率が予測可能なことを示した報告が海外からなされた⁷³⁾。また、Peg-IFN α 48 週治療において、12 週、24 週投与時の HBs 抗原量を測定することにより、投与終了 6 か月後の HBe 抗原セロコンバージョン、かつ HBV DNA 陰性化 (sustained virological response; SVR) が予測可能であったとの報告もみられる (図 3)⁷⁴⁻⁷⁷⁾。

表 11 HBs 抗原測定試薬

販売名	ケンタウルス HBsAg	エクルーシス 試薬 HBsAg II quant II	アーキテクト HBsAg QT	HISCL HBsAg	ルミパルス HBsAg-HQ	BLEIA ‘栄研’ HBs 抗原	
会社名	シーメンスヘル スケア・ダイアグ ノスティクス	ロシュ・ダイアグ ノスティクス	アボットジャパン	シスメックス	富士レビオ	栄研化学	
測定原理	ECLIA	ECLIA	CLIA	CLEIA	CLEIA	BLEIA	
報告	COI(定性)	IU/mL(定量)	IU/mL(定量)	IU/mL(定量)	IU/mL(定量)	IU/mL(定量)	
サンド イッチ 抗体	担体側	モノ(2種)	モノ(2種)	モノ(2種)	モノ(多種)	モノ(2種)	モノ(多種)
	標識側	ポリ・モノ	ポリ・モノ	ポリ	モノ(多種)	モノ(2種)	ポリ・モノ
反応時間(分)	30	18	30	17	30	46	
検体量(μ L)	100	49	75	20	100	100	
陽性判定基準値	COI \geq 1.0	なし	\geq 0.05 IU/mL	\geq 0.03 IU/mL	\geq 0.005 IU/mL	\geq 0.005 IU/mL	
測定範囲*	0.1~1,000 Index	0.05~52,000 IU/mL (自動希釈)	0.05~250 IU/mL (自動希釈/マ ニユアル希釈)	0.03~2,500 IU/mL (自動希釈)	0.005~150 IU/mL (自動希釈)	0.005~100 IU/mL (マニュアル希 釈)	

* 測定範囲については、理論的に数値が得られる範囲として記載。

図3 HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する Peg-IFN α 48 週治療における HBs 抗原量測定は効果予測に有用である

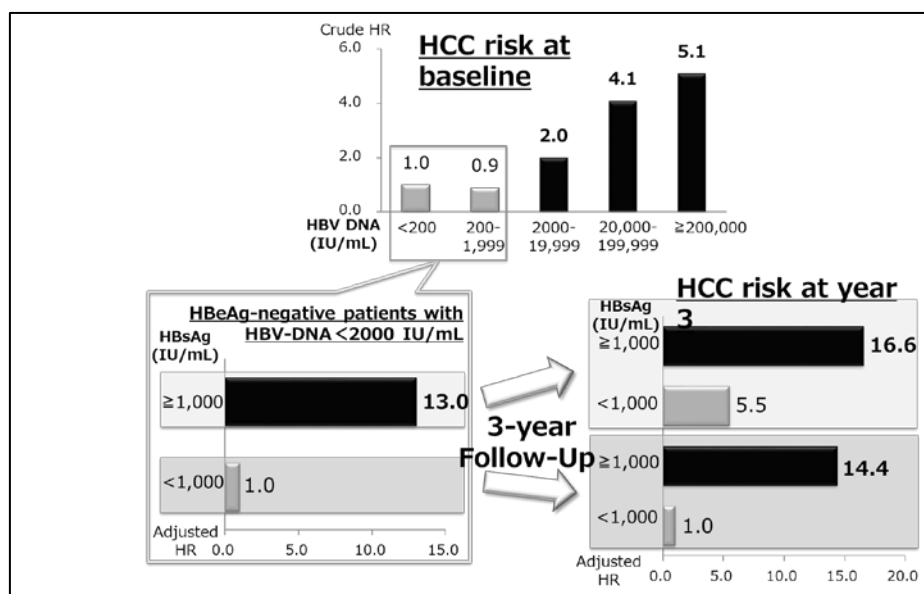


一方、HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対しても、治療開始 12 週、24 週、48 週での HBs 抗原の低下量を見ることによって、治療終了 1 年後の HBV DNA 量や 5 年後の HBs 抗原量の消失が予測可能であったとの報告がある^{78, 79)}。また、抗ウイルス治療の効果予測だけではなく、HBV の自然経過においても経時的な HBs 抗原測定の必要性が提言されている。台湾で行われた抗ウイルス治療歴のない自然経過例に対する前向き研究では、ベースラインの HBV DNA 量が高値 ($\geq 2,000$ IU/mL) であるほど肝細胞癌の発症率は高くなる一方、HBe 抗原陰性かつ低ウイルス量の症例 (< 2000 IU/mL) においては肝細胞癌の発症は HBs 抗原量に相関していると報告されている (図 4)³⁵⁾。すなわち、HBV DNA 量 $< 2,000$ IU/mL であっても、HBs 抗原量 $\geq 1,000$ IU/mL の場合は発症リスクが高く、3 年の経過で HBs 抗原 $\geq 1,000$ IU/mL を持続する群ではさらにリスクが高い。また、アラスカの前向き研究では HBs 抗原消失後の肝細胞癌の発症率は 0.0368/年であり、HBs 抗原が持続陽性例の 0.1957/年に比し、有意に肝細胞癌の発症率が低下していると報告している⁵⁷⁾。この機序として、HBs 抗

原が消失することにより、肝内 cccDNA 量も低下して発癌が抑制された可能性が考えられる。

以上より、B 型慢性肝炎の抗ウイルス治療では HBV DNA 量だけではなく HBs 抗原量も定期的に測定し、治療の長期目標は HBs 抗原の消失におくべきである。

**図4 HBe 抗原陰性かつ低ウイルス量の症例では
肝細胞癌の発症は HBs 抗原量に相関する**



【Recommendation】

- B 型慢性肝炎の抗ウイルス治療では HBV DNA 量だけではなく HBs 抗原量も定期的に測定し、治療の長期目標は HBs 抗原の消失におくべきである (レベル 3、グレード B)。

2-4. HB コア関連抗原

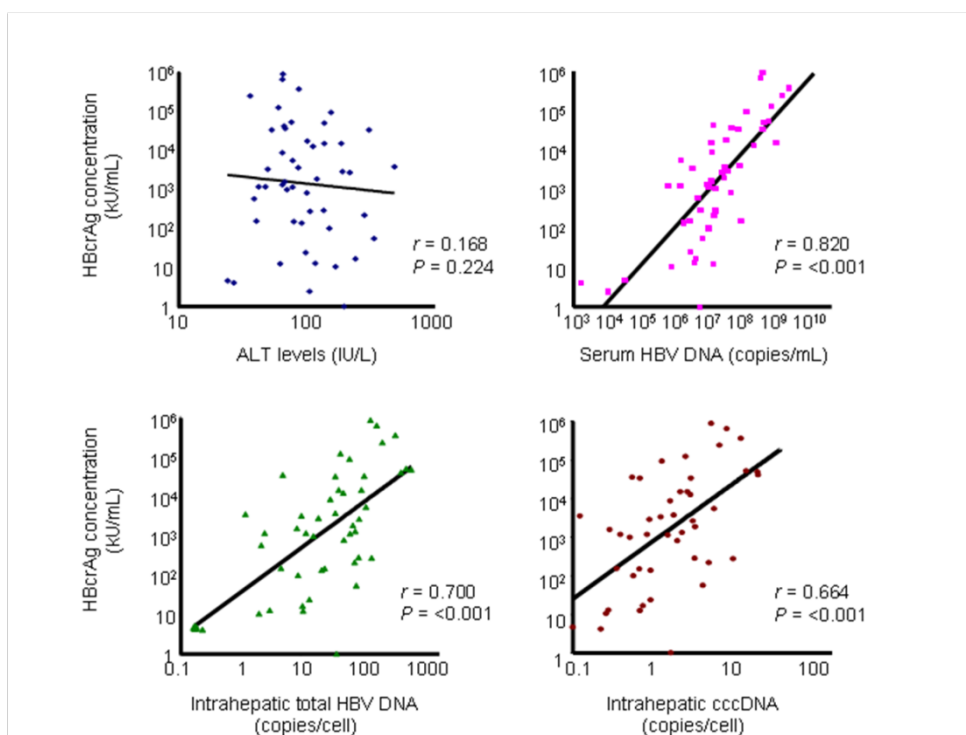
HB コア関連抗原 (HBV core-related antigen) は、pregenomic mRNA から翻訳される HBc 抗原、precore mRNA から翻訳される HBe 抗原、p22cr 抗原の 3 種類の抗原構成蛋白の総称である (図 2)。わが国で開発された測定系で、測定が簡便であり、短時間での自動測定も可能である。抗ウイルス治療がなされていない症例では HBe 抗原陽性・陰性を問わず HB コア関連抗原は血清中 HBV DNA 量と正の相関があった⁸⁰⁾。また肝内の total HBV DNA 量、肝内の cccDNA 量とも正の相関が得られた⁸¹⁾ (図 5)。さらに HBV DNA 感度未満の検体についても、HB コア関連抗原が検出される例が存在し、HBV DNA 量と同程度以上の感度が得られていた。

一方、核酸アナログ投与下においてはHBV DNA量は急激に減少しその多くは検出感度未満となるのに対し、HB コア関連抗原の減少は緩やかであり、HBV DNA量との乖離が報告されている⁸²⁾。この理由は、核酸アナログにより逆転写が阻害されHBV DNA複製は阻止されるが、肝組織中にはHBVのcccDNAが残存し、cccDNAからHB コア関連抗原が放出され続けるためと推測されている。実際に、核酸アナログ投与下においてもHB コア関連抗原は肝組織中のcccDNA量と相関しており、核酸アナログ治療中の再燃の予測⁸³⁾や治療中止時期の決定⁸⁴⁾の血清マーカーとして有用である。

【Recommendation】

- HB コア関連抗原は肝組織中のcccDNA量と相関しており、核酸アナログ治療中の再燃の予測や治療中止時期の決定の血清マーカーとして有用である(レベル6、グレードB)。

図5 HB コア関連抗原は血清中HBV DNA量、肝内 total HBV DNA量、肝内cccDNA量と相関する



3. 治療薬 (1) - IFN

IFNはB型慢性肝炎の治療に古くから用いられてきた抗ウイルス剤である。IFNにはウイルス増殖抑制作用の他に免疫賦活作用があり、この点が核酸アナログ製剤とは異なる。また、核酸アナログ製剤が一般に長期間投与されるのに対して、IFN治療では治療期間が24～48週間と限定されており、催奇形性もないため若年者で比較的使用しやすい。また、耐

性ウイルスを生じないことも大きな特徴となっている。わが国では従来から HBe 抗原陽性の B 型慢性活動性肝炎に対して非 PEG 化製剤の IFN α および IFN β に保険適用があったが、これに加え 2011 年には、PEG 化製剤である Peg-IFN α -2a が HBe 抗原の有無に関わりなく B 型慢性活動性肝炎に保険適用となった。

3-1. IFN の抗ウイルス作用⁸⁵⁻⁸⁷⁾

IFN は標的細胞膜上の I 型 IFN 受容体に結合することにより作用する。I 型 IFN 受容体は IFN α 、 β に共通であり、IFN α または β が受容体に結合することによりチロシン型蛋白リン酸化酵素である JAK1 が活性化され、IFN 受容体の細胞内ドメインのチロシン残基のリン酸化を引き起こす結果、STAT1 のリン酸化および 2 量体形成が起こり、これが核内へと情報を伝達する。核内に情報が伝達されると、IFN 誘導遺伝子 (IFN stimulated genes; ISGs) が誘導・増強される。ISGs は多種多様であり、種々の抗ウイルス遺伝子、免疫調節遺伝子が含まれ、これらの遺伝子が誘導され蛋白が発現することにより、抗ウイルス効果が発揮されると考えられている。

3-2. IFN α および IFN β

PEG 化されていない従来型 IFN は不安定で血中半減期は 3~8 時間と短く、24 時間後には検出感度以下となる⁸⁸⁾。したがって、B 型慢性肝炎治療においては少なくとも週 3 回の投与を必要とする。また、従来型 IFN は IFN 血中濃度の上昇・下降を繰り返すため発熱・悪寒・頭痛などの副作用をきたしやすい。従来型 IFN のうち天然型 IFN α は自己注射が認可されており、2 週間ごとの通院でよいのみならず、夜間就寝前に自己注射することで血中濃度をコルチゾールの体内変動に適応させることが可能となるため、発熱などの副作用軽減が期待できる⁸⁹⁻⁹¹⁾。

IFN β は天然型の非 PEG 化製剤で静注または点滴静注で投与され週 3 回以上の投与を行う。IFN β は IFN α と共通の I 型 IFN 受容体に結合し、抗ウイルス効果は IFN α と同等であるが、副作用のプロフィールが IFN α とは異なる。特に、うつなどで IFN α が投与できない症例では、天然型 IFN β を用いた治療が推奨される。

3-2-1. HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する治療効果

1993 年に発表された、海外における無作為比較臨床試験を対象としたメタ解析 (n=837) によると、IFN 治療群の HBe 抗原陰性化率は 33%、HBV DNA 陰性化率は 37% で、無治療対照群のそれぞれ 12%、17% に比して IFN 治療群の有用性が示されている⁹²⁾。また、HBs 抗原の陰性化も 7.8% に認められ、対照群の 1.8% に比し高率であった。90% 近い症例において HBe 抗原セロコンバージョンが持続し、治療終了 1~2 年後に遅れてセロコンバージョンが生じる症例も 10~15% 認められる⁹³⁻⁹⁵⁾。このように、HBe 抗原陽性例における IFN 治療では、HBe 抗原セロコンバージョンが達成されればその効果が持続的であり、肝硬変や肝癌への進展が抑制され生命予後が改善する⁹⁶⁾。一方、アジアの報告では長期的に効果が維持される割合は低く、HBs 抗原の陰性化はまれとされる^{93, 96)}。これには、人種などの宿主側の要

因のほかに、ゲノタイプ、感染期間、感染経路などが影響している可能性が指摘されている。

わが国において HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎を対象とした 24 論文の治療成績の集計が報告されている⁹⁷⁾。IFN 治療例における HBe 抗原の陰性化率は 1 年 29%・2 年 55%、HBe 抗原セロコンバージョン率は 1 年 12%・2 年 29%で、自然経過におけるそれぞれ年率 10%および 5%よりも高率であり有効性が示されたが、投与終了後に HBe 抗原が再陽性化する症例や肝炎が持続する症例も認められた。もっとも、これらの報告がなされた時点ではわが国における IFN 治療は 4 週間の短期投与が主体であり、IFN 長期投与では投与終了後 6 か月の HBe 抗原陰性化率は 29%で、短期投与に比し良好である⁹⁷⁾。

3-2-2. HBe 抗原陰性慢性肝炎に対する治療効果

わが国では HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対する従来型 IFN 製剤の保険適用はない。欧州を中心とした海外における検討では、HBe 抗原陰性例における IFN 治療終了時の生化学的またはウイルス学的治療効果は 60~90%の高率であると報告されているが、治療終了後の HBV DNA の再上昇と肝炎の再燃が高頻度に認められ、4~6 か月間の IFN 治療では持続的効果は 10~15%にとどまり、12 か月間の治療では 22%であった^{98, 99)}。アジアにおける検討では、6~10 か月間の IFN 治療により 30%の症例で治療終了後 6 か月時点の治療効果が認められ、対照群の 7%に比し高率であった¹⁰⁰⁾。また、より長期の 24 か月間の治療では、30%の症例において持続的な肝炎鎮静化が達成され、6 年を経過した時点での HBs 抗原消失率は 18%であった¹⁰¹⁾。これらの結果に基づいて、海外では HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対して IFN の長期投与が推奨されている。加えて、HBe 抗原陰性慢性肝炎においても HBe 抗原陽性例と同様に IFN による発癌抑制や生命予後の改善が示されている¹⁰²⁾。

【Recommendation】

- HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎に対する IFN 治療では、無治療と比較し、HBe 抗原の陰性化率、HBe 抗原セロコンバージョン率、HBV DNA 陰性化率が有意に高い(レベル 1a、グレード A)。

3-3. Peg-IFN α -2a

PEG 化 IFN には、IFN α -2a に 40kD の分岐鎖 PEG を共有結合させた Peg-IFN α -2a と、IFN α -2b に 12kD の一本鎖 PEG をウレタン結合させた Peg-IFN α -2b があるが、わが国で B 型慢性活動性肝炎に保険適用があるのは Peg-IFN α -2a である。PEG は水溶性の中性分子でそれ自体に毒性はなく、エチレンオキサイド・サブユニットの数で分子量が規定される。IFN を PEG 化する目的は、体内での薬物動態を変化させること、宿主の免疫系による認識・排除から IFN を守ることの 2 点である。Peg-IFN α -2a の最大血中濃度 (Cmax) は投与後 72~96 時間で、単回投与により約 168 時間にわたり治療域の血中濃度が維持される¹⁰³⁾。海外 (アジア) における、Peg-IFN α -2a と従来型 IFN α -2a の治療効果を比較した検討では、著効すなわち HBe 抗原の消失・HBV DNA 増殖抑制・ALT の正常化が達成された症

例の割合は、Peg-IFN α -2a で 28%であるのに対し IFN α -2a では 12%と Peg-IFN α -2a において有意に高く ($p=0.036$)、さらに HBe 抗原セロコンバージョン率もそれぞれ 33%、25%と PEG 化製剤の有用性が示された¹⁰⁴⁾。

3-3-1. HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する治療効果

海外において HBe 抗原陽性例 814 例を対象とし、Peg-IFN α -2a 48 週投与群、Peg-IFN α -2a+LAM 48 週併用投与群、LAM 単独 48 週投与群の 3 群比較試験が行われた⁸⁾。それによると、治療終了時の HBe 抗原セロコンバージョン率はそれぞれ 27%、24%、20%と各群で同等であったが、治療終了後 24 週時点における HBe 抗原セロコンバージョン率は、32%、27%、19%と Peg-IFN α -2a 群で高かった。治療終了後 24 週時点における Peg-IFN α -2a 群のウイルス学的治療効果は、HBV DNA 量 5 log copies/mL (20,000 IU/mL) 未満達成率が 32%、400 copies/mL 未満達成率は 14%と良好で、HBs 抗原セロコンバージョンを 3%に認めた。さらに本研究のアジア人を対象としたサブ解析では HBe 抗原セロコンバージョン率は 31%で、全体のセロコンバージョン率と差がなかった¹⁵⁾。Peg-IFN α -2a の投与量 (90 μ g/180 μ g) および投与期間 (24 週間/48 週間) を組み合わせ、4 群で比較した NEPTUNE 試験では、治療終了後 6 か月時点における HBe 抗原セロコンバージョン率は 180 μ g を 48 週間投与した群では 36.2%であり、180 μ g 24 週間、90 μ g 48 週間、90 μ g 24 週間投与のそれぞれ 25.8%、22.9%、14.1%に比し高率であった²⁰⁾。

わが国においても、HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する Peg-IFN α -2a の治療効果を検証するため、HBe 抗原陽性 B 型慢性活動性肝炎患者 207 例において天然型 IFN α 製剤を対照とした非劣性試験が実施された (Peg-IFN α -2a 90 μ g \cdot 24 週群 41 例、Peg-IFN α -2a 180 μ g \cdot 24 週群 41 例、Peg-IFN α -2a 90 μ g \cdot 48 週群 41 例、Peg-IFN α -2a 180 μ g \cdot 48 週群 41 例、天然型 IFN α \cdot 24 週群 43 例)²¹⁾。本試験における投与終了後 24 週時点の複合評価 (HBe 抗原セロコンバージョンかつ HBV DNA 5.0 log copies/mL 未満かつ ALT 40 U/L 以下) の有効率は、Peg-IFN α -2a 90 μ g \cdot 24 週群 4.9%、Peg-IFN α -2a 180 μ g \cdot 24 週群 9.8%、Peg-IFN α -2a 90 μ g \cdot 48 週群 17.1%、Peg-IFN α -2a 180 μ g \cdot 48 週群 19.5%、天然型 IFN α \cdot 24 週群 7.0%であり、Peg-IFN α -2a 投与例では、用量、投与期間に応じて高い効果が認められた。これらの臨床試験の結果から、わが国では 2011 年 9 月、B 型慢性活動性肝炎に対して Peg-IFN α -2a 90 μ g \cdot 48 週間の投与が保険適用となり、年齢、HBV DNA 量等に応じて、1 回の投与量を 180 μ g とすることが可能となっている¹⁰⁵⁾。ただし、わが国の臨床試験の対象となった HBe 抗原陽性症例のうち 96%(157/164)は 50 歳未満の症例であり、50 歳を超える症例はわずかであった¹⁰⁶⁾。

一方、Peg-IFN α -2a 治療の長期経過も様々に検討されている。投与終了時に無効と判定された症例でも、投与後 1 年時点での HBe 抗原セロコンバージョンが 14%で達成され、そのうち 86%の症例でその効果が持続した¹⁵⁾。さらに Peg-IFN α -2b で治療した HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎 172 例の平均 3 年間に及ぶ長期経過観察では、治療終了後 26 週の時点で HBe 抗原が陰性化した症例の 81%で HBe 抗原陰性が持続し、陰性化しなかった症例でもその

27%で後に HBe 抗原が陰性化した。また、全体の 11%、治療終了後 26 週で HBe 抗原陰性となった症例の 30%で HBs 抗原が消失した¹⁴⁾。ただし、この試験において長期観察例の 31%は IFN 反応性のよいゲノタイプ A であったこと、および、全体の 47%、HBe 抗原陰性となった症例の 21%では核酸アナログによる追加治療がなされていたことを考慮に入れる必要がある¹⁰⁶⁾。また、Peg-IFN α -2b と LAM によって治療された 85 例を平均 6 年間長期観察した中国からの報告によると、治療終了時に効果のあった症例の 77%において治療後 5 年で HBe 抗原セロコンバージョンを認め、HBV DNA 量が 10,000 copies/mL 未満となった症例は 57%であった。さらに、治療終了時無効であった症例でも 69%に遅れて HBe 抗原セロコンバージョンが得られ、これらを含めた全症例における 5 年時点での HBe 抗原セロコンバージョン率は 60%と高率であった¹⁶⁾。

【Recommendation】

- わが国における臨床試験において、HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎に対する Peg-IFN α -2a 90 μ g/180 μ g の 48 週治療による投与終了後 24 週時点での治療効果 (HBe 抗原セロコンバージョンかつ HBV DNA 5.0 log copies/mL 未満かつ ALT 40 U/L 以下) は、17.1%、19.5%に認められた (レベル 1b、グレード A)。

3-3-2. HBe 抗原陰性慢性肝炎に対する治療効果

HBe 抗原陰性例についても、Peg-IFN α -2a 48 週投与群、Peg-IFN α -2a+LAM 48 週併用投与群、LAM 単独 48 週投与群の 3 群比較試験が海外において行われた²⁷⁾。それによると、治療終了後 24 週時点での ALT 正常化率はそれぞれ 59%、60%、44%、HBV DNA 陰性化率も 43%、44%、29%であり、いずれも Peg-IFN α -2a 投与群で高かった。また、長期効果 (72 週時の HBV DNA 陰性かつ ALT 正常) も 15%、16%、6%と Peg-IFN α -2a 投与群で良好であったが、HBe 抗原陽性例に比し全体的に効果の持続は悪いという結果であった。HBV DNA 量 400 copies/mL 未満が達成された症例は 19%で、HBs 抗原の消失は 3%の症例で認められた²⁷⁾。わが国でも、HBe 抗原陰性の B 型慢性活動性肝炎患者 61 例を対象として、Peg-IFN α -2a 90 μ g/180 μ g の効果を比較する 2 群比較試験が行われた (Peg-IFN α -2a 90 μ g 群 32 例、Peg-IFN α -2a 180 μ g 群 29 例)。投与終了時のウイルス学的治療効果 (HBV DNA 量 4.3 log copies/mL 未満達成率) は、Peg-IFN α -2a 90 μ g 群では 78.1%、180 μ g 群では 93.1%で、180 μ g 群でやや高いという結果であった。一方、投与終了後 24 週時点でのウイルス学的治療効果は、それぞれ 37.5%、37.9%、生化学的治療効果 (ALT 40 U/L 以下) はそれぞれ 68.8%、65.5%であり、両群間に差を認めなかった²¹⁾。もともと、HBe 抗原陰性例でも、陽性例同様、50 歳未満の症例が全体の 95%(58/61)を占めていたことに留意する必要がある。

Peg-IFN α -2b \pm LAM によって治療された 230 例の HBe 抗原陰性例の長期経過を検討した報告によると、治療後 5 年時点での HBV DNA 陰性化率 (HBV DNA 量 <2,000 IU/mL) は 21%で、HBs 抗原の消失率は 1 年で 5%、5 年で 12%であった³¹⁾。一方、HBe 抗原陰性例における

Peg-IFN α -2a の 96 週間長期投与の効果を検討したイタリアのゲノタイプ D 128 例の報告では、Peg-IFN α -2a 180 μ g \cdot 48 週間投与に引き続いて 135 μ g \cdot 48 週間を投与した症例において、ウイルス学的治療効果 (HBV DNA 量 <2,000 IU/mL 達成率) は 29%であり、48 週治療の 12%に比し有意に高率であった。HBs 抗原消失率も 96 週、48 週それぞれ 6%、0%と、96 週間投与群で良好であった³⁰⁾。このように、HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対する Peg-IFN α -2a 治療では、投与期間を延長するとより高い効果が期待できる可能性があるが、わが国では 48 週を超える投与に対する保険適用はない。

【Recommendation】

- わが国における臨床試験において、HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対する Peg-IFN α -2a 90 μ g/180 μ g の 48 週治療による投与終了後 24 週時点でのウイルス学的治療効果 (HBV DNA 量 4.3 log copies/mL 未満) は、37.5%、37.9%に認められた (レベル 1b、グレード A)。

3-4. B 型肝硬変に対する IFN 治療

B 型代償性肝硬変に対する IFN 治療は、非肝硬変例と比較して、効果・副作用は同等で、アジア人の場合、HBe 抗原の消失が得られた症例では HBs 抗原消失率が 6.63 倍上昇し、肝発癌や肝硬変の進展を抑制できると報告されている¹⁰⁷⁾。Peg-IFN α -2b \pm LAM 52 週併用投与を行った HBe 抗原陽性代償性肝硬変 24 例の検討では、治療終了後 26 週時点におけるウイルス学的治療効果 (HBe 抗原セロコンバージョンかつ HBV DNA 量 <2,000 IU/mL 達成率) は 30%で、非肝硬変例の 14%より有意に高率であり、組織学的改善率も 66%と、非肝硬変例の 22%より有意に良好で、副作用も同等であったとする報告もみられる¹⁰⁸⁾。しかし、IFN は核酸アナログ製剤と異なり免疫賦活作用を有しており、HBV 感染細胞の免疫学的破壊による肝炎の急性増悪を来すリスクがあることに留意すべきである。わが国では、B 型代償性肝硬変に対する IFN 治療の効果と安全性については十分なエビデンスがなく、保険適用もない。また、B 型非代償性肝硬変に対しては肝機能の悪化などの致死的副作用をもたらすことがあるため IFN の投与は禁忌である¹⁰⁹⁾。以上より、B 型肝硬変に対しては核酸アナログ製剤を用いて治療すべきである。

【Recommendation】

- わが国における B 型代償性肝硬変に対する IFN 治療の効果と安全性に関する十分なエビデンスはなく、核酸アナログ治療が推奨される。また、B 型非代償性肝硬変に対する IFN 治療は禁忌である (グレード D)。

3-5. 核酸アナログ製剤を同時併用すべきか

IFN に LAM を併用することで、LAM を単独で用いるより治療中の HBV DNA の陰性化や ALT の正常化は HBe 抗原陽性例・陰性例ともに高率に起こる。しかし、IFN と LAM の併用療法と IFN 単独療法の比較試験では両者の治療成績は同等であり^{8, 27, 110)}、効果の持続も同等

である^{102, 111, 112)}。IFN と ADV を併用した場合も、治療後 6 か月時点での治療効果は単独治療と同等であった¹¹³⁾。Peg-IFN と ETV あるいは ADV との併用により HBs 抗原陰性化や cccDNA の著減が得られるとの報告があるが^{114, 115)}、現時点ではコンセンサスは確立されていない。したがって、IFN と核酸アナログ製剤の同時併用投与で治療効果が向上するという十分なエビデンスはない。

【Recommendation】

- IFN と核酸アナログ製剤の同時併用投与による治療効果の向上についての十分なエビデンスはない(レベル 1b、グレード C1)。

3-6. 治療効果を規定する因子

従来型 IFN では HBV ゲノタイプ^{110, 116, 117)}、年齢¹¹⁸⁾、線維化¹¹⁹⁾などが治療効果を規定する因子であると報告されてきた。しかし、以下にみるように、従来型 IFN に比べて治療効果の高い Peg-IFN では、HBV ゲノタイプ A では効果が高いものの、その他の HBV ゲノタイプ、および年齢は治療効果とは関連しない。現時点では、HBe 抗原陽性例・陰性例のいずれにおいても、HBV ゲノタイプ A 以外に Peg-IFN 治療前に治療反応を予測する方法は確立されていない(表 1 2、表 1 3)。

表12 HBe 抗原陽性例に対する Peg-IFN 治療効果予測因子の報告

	Liaw ²⁰⁾	Lau ⁸⁾	Buster ¹²⁰⁾	Janssen ¹²¹⁾	Sonneveld ¹²²⁾	林 ²¹⁾
投与方法	α -2a 90/180 μ g	α -2a 180 μ g ± LAM *1 100 mg	α -2a 180 μ g α -2b 100 μ g	α -2b 100 μ g ± LAM *1 100 mg	α -2a/ α -2b ± LAM *1 100 mg	α -2a 90/180 μ g
投与期間	24/48 週	48 週	α -2a : 48 週 α -2b : 52 週	52 週	32~104 週	24/48 週
症例数	548	542	788	307	205	164
人種	NS			NS	NS	
年齢	NS		高齢	NS	高齢	若齢 *2
性	NS		女性	NS	NS	女性 *2
ALT	高値 *2	NS	高値	高値	NS	NS
HBV DNA 量	低値	低値	低値	低値	低値	NS
HBs 抗原量	低値					
ゲノタイプ	NS	NS	A (vs D)	A (vs D)	A (vs D)	
IL28B 遺伝子					Major	

NS: 有意差なし、*1 LAM: ラミブジン、*2 統計学的有意差のない傾向

表13 HBe 抗原陰性例に対する Peg-IFN 治療効果予測因子の報告

	Bonino ¹²³⁾	Rijckborst ¹²⁴⁾	Moucari ¹²⁵⁾	Marcellin ³¹⁾	林 ²¹⁾
投与方法	α -2a 180 μ g \pm LAM *1 100 mg	α -2a 180 μ g \pm RIB *2 1,000/1,200 mg	α -2a 180 μ g	α -2a 180 μ g \pm LAM *1 100 mg	α -2a 90/180 μ g
投与期間	48 週	48 週	48 週	48 週	24/48 週
症例数	518	107	48	230	61
人種	NS	NS		NS	
年齢	若齢	NS	NS	NS	NS
性	女性	NS	NS	NS	NS
ALT	高値	NS	高値	高値	NS
HBV DNA 量	低値	NS	NS	NS	NS
HBs 抗原量		NS	NS		
ゲノタイプ	B, C (vs D)	NS	NS	NS	

NS:有意差なし、*1 LAM:ラミブジン、*2 RIB:リバビリン

3-6-1. HBV ゲノタイプ

ゲノタイプと治療効果の関連について、従来型 IFN では、ゲノタイプ A および B は、ゲノタイプ C または D に比べて治療効果が高いと報告された^{110, 116, 117)}。また、Peg-IFN α -2a の低用量 (90 μ g) または短期間 (24 週間) の治療において、ゲノタイプ C は B より治療反応性が悪いことも報告されている¹⁰⁴⁾。しかし、Peg-IFN α -2a 180 μ g \cdot 48 週間治療の効果を検討した最近の NEPTUNE 試験では、抗ウイルス治療の奏効率はゲノタイプ C でも B と同等であり、ゲノタイプは治療効果予測因子とならなかった²⁰⁾。この理由として、Peg-IFN α -2a 180 μ g の 48 週間投与により治療効果が向上した結果、ゲノタイプ C は治療効果に関与しなくなった可能性が示唆されている。HBe 抗原陽性例におけるその他の大規模臨床試験の結果からも、ゲノタイプ A はゲノタイプ D と比較し Peg-IFN 治療効果が高いが^{120, 121)}、ゲノタイプ B と C の治療効果には差がないことが確認されている⁸⁾ (表 1 2)。HBe 抗原陰性例でもゲノタイプ B と C との間に有意な奏効率の違いはみられない^{31, 123-125)} (表 1 3)。

3-6-2. HBs 抗原量

近年 HBs 抗原量の高感度測定が可能となり、HBs 抗原量が IFN 治療効果予測に有用であることが指摘されている。治療前における HBs 抗原量から治療効果を予測することは困難であるが、治療中の HBs 抗原量の低下量や低下率が治療効果を予測する上で有用である。Peg-IFN α \pm LAM で 52 週間治療した HBe 抗原陽性 202 例の欧州における検討では、HBe 抗原の消失かつ HBV DNA 量 <10,000 copies/mL が達成された症例において、治療開始 12 週

時点における HBs 抗原量の低下が、治療終了から平均 3 年後の HBs 抗原消失に有意に関連していた⁷⁷⁾。他の報告でも Peg-IFN α 治療例では治療開始 12 週時点における HBs 抗原量が治療効果を予測する上で重要であり、1,500 IU/mL 未満に低下した症例では HBe 抗原の消失率が高く^{126, 127)}、その後の HBs 抗原の消失が期待できる。また、Peg-IFN α ±LAM で 32 ~48 週間治療した 92 例についての香港における検討では、治療開始 12 週時点での HBs 抗原量が 1,500 IU/mL 未満、24 週時点で 300 IU/mL 未満に低下した症例では治療後 1 年における著効率が大きく、特に 24 週時点で HBs 抗原量が 1 log IU/mL 以上減少し 300 IU/mL 以下となった症例では著効率が高かった⁷⁶⁾。

また HBe 抗原陰性例でも、Peg-IFN α 48 週投与終了後 24 週における HBV DNA 未検出を著効と定義した場合、著効例では治療終了時の HBs 抗原量が 2.1 ± 1.2 log IU/mL と低下しており、治療 12 週および 24 週時点の HBs 抗原減少量がそれぞれ 0.5 log IU/mL、1.0 log IU/mL 以上であれば高率に著効が得られると報告されている¹²⁵⁾。さらに Brunetto らの検討では、治療中の HBs 抗原の減少量が 1.1 log IU/mL 以上、かつ 48 週時点における HBs 抗原量が 1.0 log IU/mL 以下の症例では、治療終了後 3 年時点での HBs 抗原消失率が有意に高かった¹²⁸⁾。さらに、12 週時点における HBs 抗原の 10%以上の減少が治療 1 年後の著効率や、5 年後の HBs 抗原消失に関連していたとの報告もある¹²⁹⁾。一方、HBV DNA 量の低下率では著効例と非著効例を区別することができない。以上より、IFN 治療中における治療効果の予測に際しては、HBV DNA 量よりも HBs 抗原量の方が有用である。ただし、これらはすべて海外からの報告であり、IFN 治療と HBs 抗原量に関するわが国からのデータは未だ得られていない。

3-6-3. 年齢・線維化

わが国から従来型 IFN では 35 歳以上で治療効果が低下すると報告されたが¹¹⁸⁾、10 のコントロール試験を基に HBe 抗原陽性 496 例に対する IFN 治療効果を解析した欧州からの報告では、年齢と治療効果に関連はなかった¹³⁰⁾。国内臨床試験の Peg-IFN α -2a 180 μ g の 48 週間治療では、複合評価（投与終了後 24 週時点での ALT 40 U/L 以下、HBe 抗原セロコンバージョン、HBV DNA 量 5.0 log copies/mL 未満）の有効率は 35 歳以上・35 歳未満それぞれ 15.0%・23.8%であり、35 歳未満において高い傾向にあったが、35 歳以上でも有効例を認めた²¹⁾。海外の試験では、Peg-IFN 治療効果と年齢に関連はなく^{20, 121)}、むしろ HBe 抗原陽性例では高齢で治療効果が高いとする報告もあり^{120, 122)}、HBe 抗原陽性・陰性いずれにおいても Peg-IFN 治療効果と年齢の関連には明確なコンセンサスはない（表 1 2、表 1 3）。また線維化についても、従来型 IFN では線維化進展例では治療効果が低下したが¹¹⁹⁾、Peg-IFN では治療効果と線維化には関連がない¹⁰⁸⁾。

すなわち、Peg-IFN により治療効果が向上したために、従来型 IFN では治療効果が不良とされてきた高齢、線維化進展といった因子は、ゲノタイプ C 同様、Peg-IFN 治療において有意な予後予測因子ではなくなっている（表 1 2、表 1 3）。

3-6-4. *IL28B* 遺伝子

近年、C型慢性肝炎については、ゲノタイプ1に対するPeg-IFN α +リバビリン併用療法の治療効果に*IL28B*遺伝子近傍に存在する一遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism; SNP)が極めて強く関連することが報告された。HBe抗原陽性205例を対象とした最近の検討によると、B型慢性肝炎においても*IL28B*メジャー・ホモ接合体症例はHBe抗原セロコンバージョン率とHBs抗原消失率が高いことが報告された¹²²⁾。しかし、B型慢性肝炎における*IL28B*遺伝子多型とIFN治療効果との関連については未だ結論が出ておらず、B型慢性肝炎のIFN治療効果に対する*IL28B*遺伝子多型を含めた宿主ゲノム因子の関与についてはさらなる探索と検討が必要である。

【Recommendation】

- 従来型IFNではHBVゲノタイプ、年齢、線維化などが治療効果を規定する因子であると報告されてきた。しかし従来型IFNに比べて治療効果の高いPeg-IFNでは、HBVゲノタイプAでは効果が高いものの、HBVゲノタイプB/C、年齢、線維化は治療効果とは関連しない(レベル1b、グレードA)。
- 現時点では、HBe抗原陽性例・陰性例のいずれにおいても、Peg-IFN治療前に治療反応を予測する方法は確立されていない(レベル1b、グレードC)。
- Peg-IFN α 治療中の12週および24週時点におけるHBs抗原量の低下量や低下率は治療効果を予測する上で有用である。ただし、IFN治療とHBs抗原量に関するわが国からのデータは未だ得られていない(レベル2a、グレードC)。

3-7. 副作用

IFN治療に関連した副作用はほぼすべての患者に認められる。中でも全身倦怠感・発熱・頭痛・関節痛などのインフルエンザ様症状は最もよく認められる副作用で、60~95%の患者に認められる。インフルエンザ様症状は消炎解熱鎮痛薬の投与によってほとんどの場合コントロールが可能である。血液検査所見では白血球減少がみられ、1,000/mm³未満に低下する症例が約60%に認められる。白血球・好中球と血小板の減少は投与開始4週目までに進行し、その後定常状態になることが多い。しかし肝硬変例と免疫抑制状態にある患者を除けば、好中球の減少や血小板の減少により、感染や出血のリスクが増加することはない¹³¹⁾。

B型慢性肝炎ではC型慢性肝炎と異なりIFN治療中にしばしばALTの上昇を来す。これはIFNの免疫賦活作用によるものと理解され、通常は治療継続が可能であるが、肝予備能低下例では肝不全に陥らないための慎重な対応が必要である。抑うつ・不眠などの精神症状も5~10%に認められ、うつ既往や治療前から精神症状がある症例で起こりやすい。精神症状は、うつに特異的な症状とうつに関連した自律神経症状に分けられ¹³²⁻¹³⁴⁾、前者に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬が効果的である。また、IFNは慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患を惹起または増悪させる可能性があり、自己免疫疾患合併例における

IFN の使用には厳重な注意が必要である。間質性肺炎も副作用として報告されており、重篤となり生命の危険が生じることがある。治療開始 2 か月以降や治療後期に起こることが多い。乾性咳嗽や呼吸困難などの呼吸器症状が出現した際には、速やかに X 線 CT 検査を行うなど迅速かつ適切な対応が必要である。間質性肺炎の診断に血中 KL-6 の測定も有用である。その他、心筋症、眼底出血、脳内出血などが副作用として挙げられる。

PEG 化 IFN の副作用プロフィールは非 PEG 化製剤とは若干異なる。わが国における Peg-IFN α -2a 単独投与の臨床試験において、従来型 IFN α -2a よりも発生頻度が高かった副作用は、注射部位の発赤などの皮膚症状と、白血球や血小板などの血球系の減少であった。一方、IFN の PEG 化により IFN 血中濃度が安定するため、発熱・関節痛などのインフルエンザ様症状や倦怠感・食欲低下などの軽～中等度の副作用は従来型 IFN α -2a より軽度であった¹³⁵⁾。Peg-IFN α 治療における副作用による中止率は 2～8%である。

【Recommendation】

- IFN の副作用には、インフルエンザ様症状、血球減少、精神症状、自己免疫疾患、間質性肺炎、心筋症、眼底出血、脳内出血が挙げられる(レベル 1b、グレード A)。
- IFN の PEG 化により IFN 血中濃度が安定するため、発熱・関節痛などのインフルエンザ様症状は軽減する(レベル 1b、グレード A)。

4. 治療薬 (2) - 核酸アナログ製剤

核酸アナログ製剤は HBV 複製過程を直接抑制する薬剤である。HBV 自身がコードする逆転写酵素を特異的に阻害し、HBV の生活環におけるマイナス鎖ならびにプラス鎖 DNA 合成を強力に抑制する (図 2)。この結果、血中 HBV DNA 量は速やかに低下し、ALT 値も改善する。継続して投与することで効果が発揮され、投与を中止すると高頻度にウイルスが再増殖し肝炎が再燃する¹³⁶⁾。HBV が感染した肝細胞を排除する作用は低い。

現在わが国で B 型慢性肝疾患に保険適用となっている核酸アナログ製剤は、LAM、ADV、ETV、TDF、TAF の 5 剤である。わが国においては、2000 年に最初の核酸アナログ製剤である LAM が保険適用となり、2004 年に ADV、2006 年には ETV、2014 年に TDF、2017 年に TAF が承認を受けた (表 2)。

核酸アナログ製剤の投与を中止すると、多くの症例で HBV DNA 量は再上昇し治療前の値に戻る¹³⁷⁻¹⁴⁰⁾。核酸アナログ製剤 (LAM) 投与中に HBe 抗原セロコンバージョンが起こった症例でも同様に HBV DNA 量の再上昇と HBe 抗原の再出現を認める^{141, 142)}。さらに中止後に ALT 値が 500 U/L 以上に上昇した症例や、総ビリルビンが 2.0 mg/dL 以上に上昇した症例も報告されている¹⁴³⁾。したがって、長期予後改善の目標を達成するためには核酸アナログ製剤の投与は原則として中止せず、長期継続投与により持続的に HBV DNA 増殖を抑制する維持療法が必要である。

4-1. LAM

LAM はもともと HIV 感染症の治療用に開発された逆転写酵素阻害薬である。HBV は HIV と同様にそのライフサイクルにおいて逆転写の過程を経るため、逆転写酵素阻害薬が有効に作用する。LAM は逆転写酵素が RNA を鋳型として DNA を合成する際に基質として使用されるデオキシシチジン (dCTP) に類似した構造 (3TC-TP) をもっている。このため DNA 合成の途中で逆転写酵素に結合しそれ以上の DNA 合成を阻害する。この機序によって HBV のウイルス増殖が抑えられ HBV DNA 量が減少する。LAM の投与量は 1 日 100 mg である。LAM にはほとんど副作用がなく、安全性は高い。

HBe 抗原陽性例に対する LAM のアジアを含めた諸外国における治療成績では、ALT 値の正常化率は治療開始後 1 年目 40~87%・2 年目 85%、HBV DNA の陰性化率 (solution-hybridization または branched chain DNA assays) は 1 年目 44~87%・2 年目 74% と報告されている^{137, 144, 145)}。また HBe 抗原セロコンバージョン率は 1 年目 17~28%、2 年目 25~29%、3 年目 40%、5 年目 50% と報告されている¹⁴⁴⁻¹⁴⁷⁾。さらに組織学的にも治療開始後 1 年で改善がみられる¹⁴⁸⁾。

HBe 抗原陰性例に対しても LAM の短期的な効果は良好である^{140, 149, 150)}。日本の報告¹⁴⁵⁾では HBV DNA の陰性化率 (HBV DNA 量 0.5 Meq/mL 未満) は治療開始後 1 年目で 94%・2 年目で 92%、ALT 値正常化率は 1 年目 89%・2 年目 82% である。しかし長期的にみると HBV DNA の陰性化率は低下していく¹⁰²⁾。

LAM の大きな問題点は薬剤耐性 (YMDD motif mutation) の出現である。LAM 耐性ウイルスでは、RNA 依存性 DNA ポリメラーゼ領域内の YMDD モチーフと呼ばれるアミノ酸配列に変異がみられる。すなわち、YMDD モチーフ内の M (メチオニン) が V (バリン) や I (イソロイシン) に変異する (M204V/I)。その結果、ポリメラーゼの立体構造に変化が生じ LAM の結合が低下して、効果が減弱する。事実、*in vitro* の実験系でも YMDD モチーフの変異のみによって LAM 耐性が出現することが明らかにされている^{151, 152)}。上流に L180M 変異が生じるとさらに耐性強度が増加する。

一般に、LAM 耐性ウイルスは投与開始後 6~9 か月で出現し始め、治療の長期化とともに増加する^{145, 153-160)}。わが国の報告では、LAM 耐性ウイルスの出現率は 1 年目 13~15%、2 年目 25~32%、3 年目 29~45%、4 年目 51~60%、5 年目 63~65%、6 年目 70% であった^{145, 155, 160)}。過去の報告では、LAM 耐性ウイルス出現の危険因子として、開始時に HBe 抗原が陽性の症例、開始時に HBV DNA 量が多い症例、開始後 3~6 か月以内に HBV DNA 量が 200~2,000 IU/mL 以下に低下しない症例、HBe 抗原持続陽性例、肝硬変例、ゲノタイプ A などが指摘されている^{145, 153, 155-157, 160)}。

通常、LAM 耐性ウイルスが出現してもその直後では血液検査値の異常はみられないが、70~80%以上の症例では出現後 3~4 か月から HBV DNA 量の上昇 (ブレイクスルー) および ALT 値の上昇 (ブレイクスルー肝炎、breakthrough hepatitis) が認められる^{155, 158, 161)}。ブレイクスルー肝炎は、時として LAM 投与前の肝炎よりも重症となることがあるため、嚴重な

注意が必要である^{162, 163)}。このように、LAMには高率に耐性ウイルスが出現するため、現在では第一選択の核酸アナログ製剤には位置づけられていない。

【Recommendation】

- LAM 長期投与では高率に耐性ウイルスが出現する。このため現在は核酸アナログ製剤の第一選択薬ではない（レベル 1b、グレード A）。

4-2. ADV

ADV はアデニン (dATP) のアナログである。ADV は、dATP と競合的に拮抗するとともに、chain terminator として DNA 鎖の伸長反応を停止し、HBV の複製を抑制することによって HBV 増殖抑制作用を発揮する。in vitro において、ADV は HBV の野生株に対して LAM と同等の抗ウイルス効果を有するのみならず、LAM 耐性株にも有効であることが示された¹⁵¹⁾。実際の臨床において LAM 耐性ウイルスによる肝炎再燃例に対しても有効性が確認されている¹⁶⁴⁻¹⁷³⁾。1 日 10 mg の投与が保険適用となっている。

HBe 抗原陽性例に対する ADV 単独 48 週間投与の成績では、HBV DNA 陰性化率は 21%、HBe 抗原セロコンバージョンは 12%に認められ、耐性ウイルスは検出されなかった¹⁶⁸⁾。長期投与では、5 年間の投与で HBV DNA 量が平均 4.05 log copies/mL 低下しており、ALT 値が 50 U/L 以上低下した症例が 63%、HBV DNA 陰性化率は 39%、HBe 抗原の陰性化率 58%、セロコンバージョンは 48%と報告されている¹⁷⁴⁾。ADV 耐性ウイルスの出現率は 21%であった。HBe 抗原陰性例では、やはり 48 週間投与で HBV DNA 陰性化率は 51%、ALT 値正常化率は 72%であり、耐性ウイルスは検出されなかった¹⁷⁵⁾。5 年間の投与では HBV DNA 陰性化率は 67%、ALT 値正常化率は 69%、組織学的改善率 (Ishak fibrosis score) は 71%であり、耐性ウイルス (rtA181T/V、rtN236T) の出現率は、1 年目 0%、2 年目 3%、3 年目 11%、4 年目 18%、5 年目 29%、ALT 値の再上昇は 11%と報告されている¹⁷⁶⁾。ADV 耐性ウイルスの出現しやすい症例は、LAM から ADV 単独に切り替えた例、高齢、ゲノタイプ D、LAM 耐性例と報告されている^{177, 178)}。

ADV の重要な副作用は腎機能障害と低 P 血症である。腎機能障害については、4~5 年間の投与でクレアチニンが 0.5 mg/dL 以上増加する症例が 3~9%^{174, 176)}、また推算糸球体濾過率 (electric glomerular filtration rate; eGFR が 20%以上低下した症例が 1 年目 2.6%、3 年目 14.8%、5 年目 34.7%であったと報告されている¹⁷⁹⁾。さらに ADV 投与群では非投与群に比較し、腎機能障害による治療中断や eGFR<50 mL/分/1.73m² への低下が有意に高率であり (relative risk=3.68)、50 歳以上、開始時の eGFR が軽度低下例 (50~80 mL/分/1.73m²)、高血圧症または糖尿病合併例で腎機能障害が出現しやすいと報告されている¹⁸⁰⁾。日本からの報告では、平均 38 か月の投与によって 38%の症例でクレアチニンが上昇し、11%の症例で 1.4 mg/dL 以上となった。クレアチニン上昇に関係する因子は、高齢、長期投与であった¹⁷⁰⁾。クレアチニン上昇に対しては、ADV の減量 (2 日に 1 回投与など) で対処する。また、低 P 血症 (<2.0 または < 2.5 mg/mL) は、3~16%の症例で認められ

^{170, 174}、これらの症例の多くではクレアチニンの上昇もみられる¹⁷⁰。さらに Fanconi 症候群の発症も報告されているため^{170, 181, 182}、注意深い経過観察が必要である。LAM と ADV を併用した症例における腎機能障害についての最近の報告では、平均 64 か月の投与により、腎機能障害 (eGFR<50 mL/min/1.73m²) が 9.6%に、低 P 血症が 27.1%に出現している¹⁸³。

ADV は LAM 耐性ウイルスに対する長期的効果が良好である。LAM を ADV に切り替えるよりも、LAM と ADV との併用の方がより高い抗ウイルス効果が得られる¹⁸⁴。LAM 耐性ウイルスに対する ADV 併用の長期的効果としては、HBV DNA の amplicor 法による陰性化 (2.6 log copies/mL 未満) 率が、1 年目 56~82%、2 年目 74~84%、3 年目 81~86%、4 年目 80~92%、5 年目 85~86%と報告されている^{164, 166, 169, 170, 172, 185}。LAM・ADV 併用の抗ウイルス効果に関係する因子は、DNA 量 (低値)、アルブミン値 (低値)、ALT 値 (高値)、HBe 抗原 (陰性)、LAM 投与中の HBV DNA 陰性化 (あり) などである^{164, 170, 171, 173}。ALT 値の正常化率は、1 年目 67~81%、2 年目 75~83%、3 年目 80~92%、4 年目 82~90%、5 年目 85%と報告されている^{164, 166, 169, 170, 172, 185}。併用療法開始時 HBe 抗原陽性例での HBe 抗原陰性化率は 1 年目 20~23%、2 年目 17~25%、3 年目 14~61%、セロコンバージョン率は 1 年目 5%、2 年目 11%、3 年目 14%であり^{164, 166, 171}、HBe 抗原陰性化に関係する因子は、ALT 値 (高値)、過去の IFN 療法 (あり) と報告されている^{164, 171}。また、LAM 耐性ウイルスによる肝炎が出現した場合に、LAM から ADV に切り替えた場合には ADV 耐性が出現するが、LAM と ADV との併用であれば両剤耐性ウイルスの出現率は低いと報告されている¹⁸⁶。一方、ADV には、前述の通り腎機能障害、低 P 血症、Fanconi 症候群などの副作用がある。

【Recommendation】

- ADV 単独長期投与の効果は中等度である。しかし長期投与によって耐性ウイルスが出現する可能性がある (レベル 1b、グレード A)。
- ADV の長期投与では、腎機能障害、低 P 血症 (Fanconi 症候群を含む) の出現に注意する (レベル 2b、グレード A)。
- LAM 耐性ウイルスに対しては、ADV 単独ではなく LAM と ADV の併用を行う (レベル 2b、グレード A)。

4-3. ETV

ETV はグアノシン (グアニンのヌクレオシド) と類似の構造を持つ核酸アナログ製剤であり、HBV の DNA ポリメラーゼに対して強力かつ選択的な阻害活性を有する。作用機序としては、まず ETV が細胞内でリン酸化され、活性を有する ETV 三リン酸 (ETV-TP) に変化する。この ETV-TP は天然基質デオキシグアニン三リン酸 (dGTP) との競合により、HBV DNA 複製時の①プライミング、②mRNA からのマイナス鎖 DNA 合成時の逆転写、および③HBV DNA のプラス鎖合成という、HBV DNA ポリメラーゼ活性 3 種すべてを阻害する。ETV は in vitro の実験系で HBV の野生株に対して LAM や ADV よりも高い抗ウイルス効果を有するの

みならず、LAM 耐性株にも有効であることが示された¹⁸⁷⁾。日本では2006年より保険適用になっており、初回治療例では1日0.5 mgの投与量である。

欧米からの核酸アナログ製剤未治療例に対する ETV 治療の報告では、HBe 抗原陽性例・陰性例いずれにおいても、投与開始48～98週時点でHBV DNAの陰性化率、ALT値の正常化率においてLAMを上回っていることが示されている^{9, 28, 188)}。また ETV の最大の特長はLAMよりも耐性ウイルスの出現率が低い点にある。このため、現在 ETV は核酸アナログ製剤を使用する場合の第一選択薬となっている。ETV への耐性はLAM耐性である rtM204V と rtL180M のアミノ酸変異の上に、rtT184、rtS202、rtM250 のいずれかのアミノ酸変異が加わって生ずる¹⁸⁹⁾。前述の報告では、96週目までに679例中22例でHBV DNA量上昇を認めしたが、ETV 耐性ウイルスは1年目に1例、96週目に1例認めたのみであり、うち1例は ETV 開始時すでにLAM耐性ウイルスが検出されていた¹⁸⁸⁾。

ETV 投与期間5年の長期成績が報告されている^{17, 190)}。HBV DNA 陰性化率は1年目55～81%、2年目83%、3年目89%、4年目91%、5年目94%であり、ALT値正常化率は1年目65%、2年目78%、3年目77%、4年目86%、5年目80%であり、耐性ウイルスの出現率は1年目0.2%、2年目0.5%、3～5年目1.2%であった。しかしこれらの研究では、すべての症例において ETV 0.5 mg が継続投与されたわけではない。一方、香港からの3年間継続治療例の報告では、HBV DNA 陰性化率は1年目81%、2年目90%、3年目92%、ALT値正常化率は1年目84%、2年目88%、3年目90%、HBe 抗原セロコンバージョン率は1年目22%、2年目41%、3年目44%であった²⁴⁾。このうち1例で3年目に耐性ウイルスの出現を認めた。日本からの naive 例に対する成績^{10, 23, 191)}では、DNA 陰性化率は1年目77～88%、2年目83～93%、3年目95%、4年目96%、ALT値正常化率は1年目83～87%、2年目88～89%、3年目92%、4年目93%、HBe 抗原セロコンバージョン率は1年目12～20%、2年目18～20%、3年目29%、4年目38%であった。組織学的検討でも1年目、3年目の Knodell necroinflammatory score および fibrosis score の改善を認めた²³⁾。また耐性ウイルスの出現は3年目で3.3%であった²³⁾。

LAM の長期投与は耐性ウイルスの出現リスクが高いため、LAM から ETV に切り替えた症例の成績が報告されている¹⁹²⁻¹⁹⁴⁾。LAM 投与中 HBV DNA 量が2.6 log copies/mL未満を継続している症例では、ETV に切り替えた後もDNA量の持続的陰性化が継続され、耐性ウイルスの出現を認めていない。一方、切り替え時にHBV DNA量が2.6 log copies/mL以上であった場合は、LAM耐性ウイルスの有無にかかわらず ETV 耐性ウイルスが出現する可能性がある。

安全性の問題としては、臨床的に問題となる副作用はほとんど認めていない。留意すべき点としては、催奇形性のリスクがあるため挙児希望のある女性への長期継続治療には適さないこと、および長期内服の安全性が確立していないことである。

LAM 耐性ウイルス出現例 (LAM 不応例も含む) に対する ETV 治療も行なわれた。治療早期の成績は比較的良好であり、米国からの治療成績では、HBV DNA の陰性化率は1年目

21%、2年目 34~40%、ALT 値の正常化率は1年目 65%、2年目 81%と報告されている¹⁹⁵。¹⁹⁶。しかし長期投与によって ETV 耐性ウイルスの出現が認められる。ETV 耐性ウイルス出現率は1年目 6%、2年目 8~13%、ETV 耐性ウイルスによる HBV DNA 量のリバウンド（再上昇）は1年目 1%、2年目 9%である。わが国からは、HBV DNA の陰性化率は6か月目 16%、1年目 33%、ALT 値の正常化率は6か月目 78%、1年目 81%と良好だが¹⁹⁷⁻¹⁹⁹、ETV 耐性ウイルスが3年目までに26%で出現し、このうち40%の症例で肝炎の再燃を認めたと報告されている¹⁹⁹。このように LAM 耐性ウイルス出現例（または不応例）に対する ETV 治療では、ETV にも耐性を持ったウイルスが出現する可能性がある。

【Recommendation】

- ETV の核酸アナログ製剤未治療例に対する成績は良好であり、耐性ウイルスの出現率も低いため、現在核酸アナログ製剤を使用する場合の第一選択薬である（レベル 1b、グレード A）。
- LAM 投与によって HBV DNA 量が陰性化している症例では、ETV に切り替えることが推奨される（レベル 2b、グレード A）。
- LAM 耐性ウイルス出現例に対する ETV 治療では、ETV にも耐性を持ったウイルスが出現する可能性がある（レベル 2b、グレード A）。

4-4. TDF

TDF は、アデノシンーリン酸の非環状ヌクレオシド・ホスホン酸ジエステル誘導体である。テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩からテノホビル（tenofovir; TFV）への変換にはジエステルの加水分解が必要であり、その後細胞内酵素によりリン酸化を受け、テノホビル二リン酸となる。テノホビル二リン酸は、ウイルス逆転写酵素の基質であるデオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合すること、および DNA に取り込まれた後に DNA 鎖の伸長を停止させることにより、ウイルス逆転写酵素の活性を阻害する。

4-4-1. 海外での成績

TDF はゲノタイプ A~H の HBV に対して同等の効果が認められている²⁰⁰。naive 例に対する TDF（300 mg/日）と ADV（10 mg/日）の比較試験¹¹では、48 週間投与にて HBV DNA 量が測定感度（400 copies/mL）未満になった症例は、HBe 抗原陽性例では TDF 群 76%・ADV 群 13%、また HBe 抗原陰性例では、TDF 群 93%・ADV 群 63%であり、HBe 抗原陽性・陰性にかかわらず TDF 群で ADV 群を上回る効果を認めた。また安全性の問題はなく、48 週間投与中耐性ウイルスの出現もなかった。長期投与成績を解析した報告¹⁸では、TDF 投与例の3年目（144 週）での HBV DNA 量の陰性化率（400 copies/mL 未満）は、HBe 抗原陽性例で 87%、HBe 抗原陰性例で 72%であった。また HBe 抗原陽性例の 8%では HBs 抗原の陰性化を認め、長期投与の安全性も保たれていた。さらに最近の長期投与の成績では、6 年間（288 週間）の投与を受けた 466 例で明らかな耐性ウイルスの出現はなかったと報告されている²⁰¹。非代償性肝硬変に対して TDF を投与した報告²⁰²では、TDF 投与 48 週目での HBV DNA

量の陰性化率(400 copies/mL未満)は71%、ALT値の正常化率は57%であり、これらの成績はETV投与とほぼ同等であった。またHBe抗原の陰性化は21%に認めたと報告されている。さらにTDFの長期投与(5年以上)における肝組織所見の変化が検討されている²⁰³⁾。治療開始時と240週目の肝生検結果が348例で比較検討され、87%で組織学的改善、51%で線維化の改善を認め、肝硬変症例でも改善を認めたと報告されている。この結果は、TDF投与中の持続的なHBV DNA量の抑制(ウイルス陰性化率; HBe抗原陽性例97%、HBe抗原陰性例99%)と肝機能の正常化率(それぞれ73%、85%)によるものと思われる。HBe抗原陽性例のうち10%の症例でHBs抗原の陰性化が認められているが、このゲノタイプはAとDがほとんどであった。

TDFは従来の核酸アナログ製剤に抵抗性を示す症例、または無効例に対しても有効である。LAM投与中にウイルス量の増加を認めた症例に対してTDFを投与した報告²⁰⁴⁾では、3.5か月の投与にて20例中19例でウイルス量の陰性化を認めた。ADV投与によって治療抵抗性であった症例のうちADV耐性ウイルス(rtA181T/V、rtN236T)を認めなかった症例では、TDF単独投与が効果的であったと報告されている²⁰⁵⁾。また、LAM・ADV単剤、または両剤併用療法に抵抗性または不応を示した症例に対するTDF投与(治療期間中央値23か月)により、79%の症例でHBV DNA量の陰性化、24%でHBe抗原の陰性化、さらに3%でHBs抗原の陰性化が得られたと報告されている²⁰⁶⁾。また他の報告²⁰⁷⁾では、LAM無効例でさらにその後24週間以上のADV投与にても治療反応性が不良だった症例に対して、TDF単独またはTDFとLAMの併用療法を行った場合、12週間投与で-2.19 LogIU/mLのウイルス量の低下を認めた。さらに48週および96週後のHBV DNAの陰性化率(15 IU/mL未満)は、それぞれ46%、64%であったと報告されている。さらにTDFとETVの併用により、投与期間の中央値6か月で89%の症例においてHBV DNAの陰性化を認めている²⁰⁸⁾。この際、ウイルス量の減少はADVやETV耐性ウイルスの存在や肝病変の進行と関係がなかった。最近の成績²⁰⁹⁾では、LAM耐性ウイルス出現例にTDFの96週間投与を行いHBV DNA量が89.4%で陰性化し(<69 IU/mL)、TDF耐性ウイルスも認めなかったと報告されている。

4-4-2. 国内第3相試験の成績

わが国では、TDFの第3相試験として、核酸アナログ未治療例を対象とした試験

(LOC115409試験)¹²⁾、およびLAM+ADVないしETV(±ADV)治療抵抗例を対象とした試験(LOC115912試験)²¹⁰⁾が行われた。

未治療例を対象としたLOC115409試験¹²⁾では核酸アナログ未治療の日本人代償性B型慢性肝疾患患者165例(ただし大多数は慢性肝炎症例)がエントリーされ、このうち109例に対してTDF、56例にETVが投与された(表14)。48週時点での平均HBV DNA量減少率はTDF群-4.86 log copies/mL、ETV群-4.85 log copies/mLであり、HBV DNAの陰性化率(2.1 log copies/mL未満)はTDF群で77%、ETV群で66%であった。TDF群をHBe抗原別にみると、投与前HBe抗原陽性であった51例中29例(57%)、陰性であった58例中55例(95%)においてHBV DNAが陰性化した。48週時点でのALT正常化率はTDF群75%、ETV群

85%、HBe 抗原陽性例における HBe セロコンバージョン率は TDF 群 9%、ETV 群 7%であった。これらの結果から、TDF の核酸アナログ未治療例に対する治療効果は ETV と同等であることが示された。

表14 TDF 国内第3相試験の成績(核酸アナログ未治療例)¹²⁾

	TDF (n=109)	ETV (n=56)
治療開始時		
HBV DNA 量 (mean±SD)	7.00±1.45	7.19±1.31
ALT (mean [min-max])	90.4 [17-540]	76.7 [27-556]
HBe 抗原陽性(n、%)	51 (47%)	28 (50%)
慢性肝炎 (n、%)	108 (>99%)	54 (96%)
治療開始後 48 週時		
平均 HBV DNA 量減少率 (log copies/mL)	-4.86	-4.85
HBe 抗原陽性例における HBV DNA 陰性化 (n、%)	29/51 (57%)	10/28 (36%)
HBe 抗原陰性例における HBV DNA 陰性化 (n、%)	55/58 (95%)	27/28 (96%)
ALT 正常化 (n、%)	62 (75%)	35 (85%)
HBe 抗原陰性化 (n、%)	9 (18%)	3(11%)
HBe セロコンバージョン (n、%)	4 (8%)	2 (7%)

一方、LAM+ADV、ないし ETV (±ADV) 治療抵抗例を対象とした試験 (LOC115912 試験) も行われた (表 15)²¹⁰⁾。ここでは核酸アナログを 24 週以上投与され、HBV DNA 量が 4 log copies/mL 以上 (慢性肝炎) あるいは 3 log copies/mL 以上 (肝硬変) であった症例を対象として、LAM+ADV 投与例では LAM+TDF、ETV 単剤または ETV+ADV 投与例では ETV+TDF が投与され、治療効果が検討されている。LAM+ADV 投与群として 13 例、ETV±ADV 投与群として 21 例がエントリーされた。全例が慢性肝炎であった。治療開始後 48 週時における HBV DNA の陰性化率は全体で 62% (21/34 例) と良好であり、HBV DNA 量は TDF 治療開始後、全例で減少していた。治療開始時に ALT が基準値上限以上の症例は 15 例だったが、48 週時ではこのうち 8 例 (53%) で正常化していた。その一方、HBe 抗原陽性症例は 28 例であったが、HBe 抗原陰性化ないしセロコンバージョンした症例はなかった。このように、TDF は従来の核酸アナログ製剤に抵抗性または無効の症例に対しても有効である。欧米からは、LAM・ADV 単剤、または両剤併用療法に抵抗性または不応を示した症例に対する TDF 投与の有効性が示されている²⁰⁶⁾。また、LAM が無効で、その後 24 週間以上の ADV 治療にも反応

しない症例に対して、12週間のTDF単独またはTDFとLAM併用療法が有効であったという報告もある²⁰⁷⁾。

表15 TDF 国内第3相試験の成績(核酸アナログ治療抵抗例)²¹⁰⁾

症例数 (n)	34
TDF 治療開始時	
HBV DNA 量 (log copies/mL)	5.57±1.74
ALT (mean [min-max])	74.6 [11-1,100]
ALT 基準値上限以上	15 (44%)
HBe 抗原陽性 (n, %)	28 (82%)
慢性肝炎 (n, %)	34 (100%)
耐性変異 (n=29)	
LAM 耐性 *1	28 (97%)
ADV 耐性 *2	4 (14%)
ETV 耐性 *3	22 (76%)
TDF 治療開始後 48 週時	
HBV DNA 陰性化 (n, %)	21 (62%)
ALT 正常化 (n, %)	8 (53%)
HBe 抗原陰性化 (n, %)	0
HBe セロコンバージョン (n, %)	0
*1 rtM204V/I±rtL180M	
*2 rtA181T/V and/or rtN236T	
*3 rtT184I/L/F/M and/or rtS202I/G and/or rtM250V/L	

4-4-3. 安全性

すべての核酸アナログ製剤はミトコンドリア障害を来す可能性がある。ミトコンドリア障害は乳酸アシドーシス、ミオパチー、腎障害などの原因になる。TDFは近位尿細管のミトコンドリア障害に続いて低P血症、さらには糸球体障害を合併する可能性がある²¹¹⁾。HIV感染症ではTDFにより約20%の症例に低P血症、糸球体障害を来すが²¹²⁾、HBV感染症ではクレアチニンの0.5 mg/dL以上の上昇が7年間の観察で1.7%、血清Pの2 mg/dL未満の低下は1.5%にみられるのみである²¹³⁾。また、核酸アナログ未治療例に対するTDFの国内第3相試験では、4例において血中クレアチニンの上昇が報告されたが、いずれも重篤ではなく投与継続が可能であった¹²⁾。しかし国内における長期投与のデータはなく、今後の副作用発現状況に注意する必要がある。

なお、TDF 投与中は定期的に腎機能と血清 P の測定を行うことが推奨される。腎機能低下（クレアチニンクリアランス 50 mL/分未満）が認められる症例は、添付文書に従い TDF の投与間隔を長くする必要がある²¹⁴⁾。

腰椎と大腿骨の骨密度の低下も報告されている。LAM 耐性出現例に TDF の 96 週間投与を行った報告によると、クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満に低下した症例が 3.5%、血清 P 値が 2.0 mg/dL 未満に低下した症例が 1.4%認められたが、二重エネルギー X 線吸収測定 (dual-energy X-ray absorptiometry; DXA)法を用いた骨密度の測定では、96 週間投与にて -1.4~-1.8%の低下であった²⁰⁹⁾。

また、TDF の国内第 3 相試験では高アミラーゼ血症、高クレアチンキナーゼ血症をそれぞれ 3 例に認めた²¹⁴⁾。いずれも軽度の変化であり、TDF との関連を強く疑わせるものではないが、注意が必要である。

なお、FDA 薬剤胎児危険度分類基準において、ETV を含めた他の核酸アナログ製剤は危険性を否定することができないとされるカテゴリ C であるが、TDF はヒトにおける胎児への危険性の証拠はないとされるカテゴリ B とされ、胎児への安全性が比較的高い。この FDA 分類基準は現在廃止され、更新されていない。

【Recommendation】

- TDF の核酸アナログ製剤未治療例に対する成績は良好である（レベル 1b、グレード A）。
- TDF は従来の核酸アナログ製剤に抵抗性または無効の症例に対しても有効である（レベル 1b、グレード A）。
- TDF の長期投与では、腎機能障害、低 P 血症（Fanconi 症候群を含む）、骨密度の低下に注意する（レベル 2b、グレード A）。
- TDF 投与中は定期的に腎機能と血清 P の測定を行うことが推奨される（レベル 2b、グレード A）。
- TDF は胎児への安全性が比較的高い（レベル 2b、グレード A）。

4-5. TAF

TAF は、核酸アナログである TFV をホスホンアミデートで修飾したプロドラッグである。TAF は、受動輸送およびトランスポーターである OATP1B1 や OATP1B3 により肝細胞に取り込まれると、TFV に速やかに加水分解され、続いて活性代謝物であるテノホビルリン酸（TFV-DP）へとリン酸化される。TFV-DP は、HBV の逆転写酵素によりウイルス DNA へと取り込まれ、HBV の複製を阻害する。TDF も TAF と同様に TFV のプロドラッグであり、活性代謝物は TFV-DP であるため、肝細胞に入った後の TDF と TAF の抗 HBV 作用機序は同じである。

TAF は TDF と比べて肝細胞内に効率的に取り込まれることから、十分な肝細胞内 TFV-DP 濃度を得るために必要な薬剤量は少なく、治療用量は TDF の 300 mg に対して TAF は 25 mg

である。それに伴い、TAF や TDF の中間代謝物である TFV の血中濃度は TAF では TDF と比較して約 90%低く抑えられる。血中 TFV は、腎尿細管への取り込みを経て尿中に排泄されるが、一般に尿細管上皮細胞内の核酸アナログが高濃度になるとミトコンドリアのポリメラーゼを阻害してミトコンドリア障害を惹起するため、高濃度の血中 TFV は腎障害を起こす可能性がある。また同様に高濃度の血中 TFV は骨密度低下などに関連する。したがって、血中 TFV 濃度が低く抑えられる TAF では、TDF と比べて安全性が向上すると期待される。

4-5-1. 薬物動態

TAF は 1 回 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。食事の影響は受けないため、服用時間は問わない。B 型慢性肝炎患者 51 例に対する第 1 相臨床試験において、TAF の HBV DNA 量低下効果に用量依存性がないこと、中間代謝物である TFV の全身曝露量は TDF 300 mg 群と比較して 92%低下することが確認された。第 3 相臨床試験では用量として 25 mg が選択されたが、薬物動態解析により TAF の血漿中曝露量とウイルス学的抑制率に関連はなく、日本人を対象とした薬物動態試験でも、TAF および TFV の薬物動態に人種差がないことが確認された。

第 3 相臨床試験ではクレアチンクリアランス 50 mL/分以上が組み入れ基準であったが、クレアチンクリアランスが 15~29 mL/分の腎機能障害患者 14 例と健康成人 13 例に TAF 25 mg を投与した第 1 相薬物動態試験では、腎機能障害患者における TAF の AUC は健康成人の 1.9 倍、C_{max} は 1.8 倍、TFV の AUC は健康成人の 5.7 倍、C_{max} は 2.8 倍であり、臨床的に重要な差ではないと判断された。したがって、腎機能障害を有する症例に対する投与では、クレアチンクリアランスが 15 mL/分以上であれば用量調整は不要とされている。一方、クレアチンクリアランスが 15 mL/分未満の腎機能障害患者における TAF の薬物動態は検討されていないことから、クレアチンクリアランスが 15 mL/分未満に低下した場合は、TAF の投与中止を考慮することとされている。

4-5-2. 臨床試験

第 3 相臨床試験は国際共同試験（オーストラリア、ブルガリア、カナダ、フランス、香港、インド、イタリア、日本、ニュージーランド、ポーランド、ルーマニア、ロシア、シンガポール、スペイン、韓国、台湾、トルコ、英国および米国）として行われ、TAF 25 mg と TDF 300 mg を 2:1 で無作為に割り付けた^{13, 29)}。

4-5-2-1. HBe 抗原陰性例に対する成績（表 1 6）

HBe 抗原陰性例を対象とした試験は、合計 425 例（TAF が 285 例（うち日本人 21 例）、TDF が 140 例（うち日本人 6 例））を対象とした²⁹⁾。主な組み入れ基準は 18 歳以上、HBV DNA 量が 20,000 IU/mL 以上、ALT が男性 60 U/L 超、女性 38 U/L 超、かつ基準上限の 10 倍以下、クレアチンクリアランスが 50 mL/分以上であり、除外基準は HCV、HDV、HIV の共感染、肝細胞癌の合併、非代償性肝硬変であった。主要評価項目は、有効性は 48 週時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満となった患者の割合、安全性は 48 週までの有害事象、副次

評価項目は、有効性についてはALTの正常化、HBs抗原陰性化・セロコンバージョン、FibroTestで評価した線維化の変化、耐性変異の出現率であり、安全性については骨密度の変化、血清クレアチニンの変化、eGFRの変化、蛋白尿の発現率であった。患者背景は、TAF群の方が若年であったが、それ以外には有意差はなかった。ゲノタイプは、CがTAF群の40.4%、TDF群の33.6%、DがTAF群の31.6%、TDF群の30.0%、BがTAF群の21.1%、TDF群の28.6%、AがTAF群の5.3%、TDF群の4.3%であった。

全体ではHBV DNA量 29 IU/mL未満の達成率はTAFが94%、TDFが93%で有意差はなく、日本人ではそれぞれ95%(20/21)、100%(6/6)であった。ALT正常化率は、中央測定基準（18歳以上69歳未満の男性：43 U/L以下、69歳以上の男性：35 U/L以下、18歳以上69歳未満の女性：34 U/L以下、69歳以上の女性：32 U/L以下）では、TAFが83%、TDFが75%、日本人ではそれぞれ94%(15/16)、100%(5/5)であった。より基準値の厳しいAASLD基準（男性：30 U/L以下、女性：19 U/L以下）では、TAFが50%、TDFが32%とTAFで有意にALT正常化率が高く、日本人ではそれぞれ70%(14/20)、50%(3/6)であった。HBs抗原陰性化例はなかった。

表16 HBe抗原陰性例におけるTAFの有効性(48週時点)

		TAF 285例	TDF 140例	p値
HBV DNA量 <29 IU/mL	全症例	94%	93%	0.47
	日本人症例	95% (20/21)	100% (6/6)	
ALT正常化(中央測定基準)	全症例	83%	75%	0.076
	日本人症例	94% (15/16)	100% (5/5)	
ALT正常化(AASLD基準)	全症例	50%	32%	0.0005
	日本人症例	70% (14/20)	50% (3/6)	
HBs抗原陰性化	全症例	0/281	0/138	

4-5-2-2. HBe抗原陽性例に対する成績(表17)

HBe抗原陽性例を対象とした試験は、合計873例(TAFが581例(うち日本人35例)、TDFが292例(うち日本人11例))を対象とした¹³⁾。主な組み入れ基準、除外基準、主要評価項目、副次評価項目はHBe抗原陰性例と同様で、加えてHBe抗原陰性化・セロコンバージョンが解析された。患者背景には有意差はなかった。ゲノタイプは、CがTAF群の52.2%、TDF群の52.1%、DがTAF群の23.1%、TDF群の21.6%、BがTAF群の17.2%、TDF群の16.4%、AがTAF群の6.7%、TDF群の8.6%であった。

全体ではHBV DNA量 29 IU/mL未満の達成率はTAFが64%、TDFが67%で有意差はなく、日本人ではそれぞれ63%(22/35)、82%(9/11)であった。ALT正常化率は、中央測定基準で

は、TAF が 72%、TDF が 67%、日本人ではそれぞれ 85%(28/33)、70%(7/10)であった。より基準値の厳しい AASLD 基準では、TAF が 45%、TDF が 36%と TAF で有意に ALT 正常化率が高く、日本人ではそれぞれ 54%(19/35)、55%(6/11)であった。HBe 抗原陰性化は、TAF が 14%、TDF が 12%で有意差はなく、日本人ではそれぞれ 8.6% (3/35) 、0%、HBe セロコンバージョンは、TAF が 10%、TDF が 8%で有意差はなく、日本人ではそれぞれ 2.9% (1/35) 、0%であった。HBs 抗原陰性化例は、TAF が 4/576、TDF が 1/288、HBs セロコンバージョンはそれぞれ 3/576 と 0 で有意差はなく、日本人で HBs 抗原陰性例はなかった。

表17 HBe 抗原陽性例における TAF の有効性(48 週時点)

		TAF	TDF	p 値
HBV DNA 量 29 IU/mL 未満	全症例	64%	67%	0.25
	日本人症例	63% (22/35)	82% (9/11)	
HBe 抗原陰性化	全症例	14%	12%	0.47
	日本人症例	8.6% (3/35)	0% (0/10)	
HBe セロコンバージョン	全症例	10%	8%	0.32
	日本人症例	2.9% (1/35)	0% (0/10)	
ALT 正常化(中央測定基準)	全症例	72%	67%	0.18
	日本人症例	85% (28/33)	70% (7/10)	
ALT 正常化(AASLD 基準)	全症例	45%	36%	0.014
	日本人症例	54% (19/35)	55% (6/11)	
HBs 抗原陰性化	全症例	4/576	1/288	0.52
HBs セロコンバージョン	全症例	3/576	0	0.22

4-5-2-3. 核酸アナログ治療歴からみた成績 (表 18、表 19)

上記 2 試験のなかで、核酸アナログ治療歴 (12 週以上) の有無別、使用薬剤数別の有効性を解析した結果も示されている (表 18)。核酸アナログ治療歴のある症例における 48 週時点の HBV DNA 陰性化 (29 IU/mL 未満) 率は、HBe 抗原陽性例では、TAF 群 50.0%、TDF 群 52.9%、HBe 抗原陰性例では TAF 群 92.6%、TDF 群 90.3%であった。TAF 群の有効性を核酸アナログ治療歴における使用薬剤数で層別解析すると、HBe 抗原陽性例では 1 剤だと 51.4%、2 剤だと 50.0%、3 剤以上だと 44.4%、HBe 抗原陰性例では 1 剤だと 92.1%、2 剤だと 92.9%、3 剤以上は 2 例のみであったが 100%であった。

TAF あるいは TDF の投与歴のある症例を除外した解析では、核酸アナログ治療歴のある症例における 48 週時点の HBV DNA 陰性化 (29 IU/mL 未満) 率は、HBe 抗原陽性例では TAF 群では 52.1%、TDF 群では 58.1%、HBe 抗原陰性例では TAF 群では 95.2%、TDF 群では 95.8%

と、同程度であった。また、いずれの群でも核酸アナログ治療歴のある症例全体の成績よりも有効性が高かった（表19）。

**表18 核酸アナログ治療歴における使用薬剤数と
48週時点のHBV DNA陰性化(29 IU/mL未満)率**

HBe 抗原	核酸アナログ 使用薬剤数	TAF	TDF
陽性		50.0% (66/132)	52.9% (36/68)
	1 剤	51.4% (38/74)	58.7% (27/46)
	2 剤	50.0% (20/40)	46.7% (7/15)
	3 剤	44.4% (8/18)	28.6% (2/7)
陰性		92.6% (50/54)	90.3% (28/31)
	1 剤	92.1% (35/38)	91.3% (21/23)
	2 剤	92.9% (13/14)	85.7% (6/7)
	3 剤	(2/2)	(1/1)

**表19 核酸アナログ治療歴における使用薬剤数と
48週時点のHBV DNA陰性化(29 IU/mL未満)率
(TAFあるいはTDFの投与歴のある症例を除外した解析)**

HBe 抗原	核酸アナログ 治療歴	TAF	TDF
陽性	あり	52.1%(49/94)	58.1%(25/43)
	なし	68.1%(301/442)	71.0%(157/221)
陰性	あり	95.2%(40/42)	95.8%(23/24)
	なし	94.3%(216/229)	93.6%(102/109)

4-5-3. 安全性

4-5-3-1. 有害事象

有害事象は、HBe 抗原陰性例では TAF 群の 73.7%、TDF 群の 70.7%に発現し、治験薬と関連ありと判断された副作用は、それぞれ 13.7%、18.6%であった。TAF 群の主な副作用は、腹部膨満 (1.8%)、頭痛 (1.8%)、疲労 (1.4%)、悪心 (1.4%) であり、グレード3の副作用は3例でみられ、それぞれ不眠症、関節痛、頭部不快感、異常感 (0.4%)、アミラーゼ増加 (0.4%)、ALT 増加 (0.4%) であった。グレード4の副作用はなかった。治験薬の投与

中止に至った有害事象は、TAF 群 1.1%、TDF 群 1.4%であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象はなかった。

HBe 抗原陽性例では、TAF 群の 68.5%、TDF 群の 65.8%に発現し、治験薬と関連ありと判断された副作用は、それぞれ 14.5%、14.4%であった。TAF 群の主な副作用は、悪心

(2.2%)、疲労 (1.4%)、頭痛 (1.2%) であり、グレード 3 の副作用は 3 例でみられ、それぞれ ALT 上昇 (0.3%)、肝酵素上昇 (0.2%) であった。グレード 4 の副作用はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、TAF 群 1.0%、TDF 群 1.0%であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象はなかった。

4-5-3-2. 骨に対する安全性

DXA 法で測定した骨密度のベースラインからの変化率を表 20 に示す。HBe 抗原陰性例では 24 週時点で大腿骨近位部では TAF 群 $-0.26 \pm 1.89\%$ 、TDF 群 $-1.34 \pm 1.99\%$ 、脊椎では TAF 群 $-1.11 \pm 2.58\%$ 、TDF 群 $-2.27 \pm 2.95\%$ 、48 週時点は、大腿骨近位部では TAF 群 $-0.29 \pm 2.14\%$ 、TDF 群 $-2.16 \pm 2.17\%$ で、脊椎では TAF 群 $-0.88 \pm 2.86\%$ 、TDF 群 $-2.51 \pm 3.36\%$ であり、TAF 群で有意に骨密度の低下が少なかった。48 週時点の大腿骨近位部骨密度が 3%を超えて低下した患者の割合は、TAF 群 10.0% (27/270 例)、TDF 群 33.1% (44/133 例)、脊椎骨密度が 3%を超えて低下した患者の割合は、TAF 群 22.1% (60/271 例)、TDF 群 39.1% (52/133 例) であった。

HBe 抗原陽性例では 24 週時点で大腿骨近位部では TAF 群 $-0.24 \pm 1.87\%$ 、TDF 群 $-0.92 \pm 2.03\%$ 、脊椎では TAF 群 $-0.62 \pm 2.65\%$ 、TDF 群 $-2.33 \pm 2.52\%$ 、48 週時点は、大腿骨近位部では TAF 群 $-0.10 \pm 2.29\%$ 、TDF 群 $-1.72 \pm 2.57\%$ 、脊椎では TAF 群 $-0.42 \pm 2.93\%$ 、TDF 群 $-2.29 \pm 3.13\%$ であり、TAF 群で有意に骨密度の低下が少なかった。48 週時点の大腿骨近位部骨密度が 3%を超えて低下した患者の割合は、TAF 群 7.6% (41/537 例)、TDF 群 23.6% (64/271 例)、脊椎骨密度が 3%を超えて低下した患者の割合は、TAF 群 18.2% (99/543 例)、TDF 群 37.6% (103/274 例) であった。

なお、本製剤の添付文書あるいはインタビューフォームでは国際共同第 3 相臨床試験において寛骨²¹⁵⁾、あるいは寛骨 (大腿骨近位部)²¹⁶⁾の骨密度が測定された旨記載されているが、実際には大腿骨近位部 (hip joint) の骨密度が測定されている。本ガイドラインでは大腿骨近位部で統一した。

表 20 骨に対する安全性(治療開始後 48 週時点の骨密度低下)

HBe 抗原	部位	TAF	TDF	p 値
陽性	大腿骨近位部	$-0.10 \pm 2.29\%$	$-1.72 \pm 2.57\%$	<0.0001
	脊椎	$-0.42 \pm 2.93\%$	$-2.29 \pm 3.13\%$	<0.0001
陰性	大腿骨近位部	$-0.29 \pm 2.14\%$	$-2.16 \pm 2.17\%$	<0.0001
	脊椎	$-0.88 \pm 2.86\%$	$-2.51 \pm 3.36\%$	<0.0001

4-5-3-3. 腎機能に対する安全性

TAF 群では腎関連の重篤な有害事象や、投与中止に至る有害事象、あるいは Fanconi 症候群などの近位尿細管機能障害、腎不全は認めなかった。HBe 抗原陽性例の TAF 群の 1 例で、治験薬中止 2 日後に H1N1 インフルエンザの合併症による急性腎不全が認められたが、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断された。

腎機能に対する安全性を表 2 1 に示す。HBe 抗原陰性例では、48 週時点の血清クレアチニンのベースラインからの変化量は、TAF 群では 0.012 ± 0.0913 mg/dL、TDF 群では 0.020 ± 0.1030 mg/dL で有意差は認めなかった。48 週時点における尿中蛋白/クレアチニン比 (UPCR)、尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) のベースラインからの変化率は TAF 群では中央値がそれぞれ 5.5%、0.5%であるのに対して、TDF 群では 21.3%、7.0%であり差がなかったが、近位尿細管機能障害のマーカーである尿中レチノール結合蛋白 (RBP) /クレアチニン比および尿中 β_2 ミクログロブリン/クレアチニン比のベースラインからの変化率は、TAF 群では中央値がそれぞれ 0.5%、1.1%であるのに対して、TDF 群では 26.3%、35.9%であり、TAF 群で近位尿細管機能障害マーカーの増悪が有意に少なかった ($p < 0.001$)。

HBe 抗原陽性例では、48 週時点の血清クレアチニンのベースラインからの変化量は、TAF 群の 0.009 ± 0.1238 mg/dL に対して、TDF 群は 0.026 ± 0.0948 mg/dL であり、TAF 群において有意にクレアチニン値の増悪が少なかった ($p = 0.02$)。48 週時点の eGFR-CG のベースラインからの変化量は、TAF 群では中央値が -0.6 mL/分に対して、TDF 群が -5.4 mL/分であった ($p < 0.001$)。48 週時点の UPCR、UACR のベースラインからの変化率は、TAF 群では中央値がそれぞれ 6.2%、10.7%であるのに対して、TDF 群では 15.3%、16.3%であり差がなかったが、近位尿細管機能障害のマーカーである RBP/クレアチニン比および尿中 β_2 ミクログロブリン/クレアチニン比のベースラインからの変化率は、TAF 群では中央値がそれぞれ -0.6% 、 -5.5% に対して、TDF 群では 24.9%、40.0%であり、TAF 群で近位尿細管機能障害マーカーの増悪が有意に少なかった ($p < 0.001$)。

4-5-3-4. 胎児への安全性

FDA 薬剤胎児危険度分類基準が廃止されその後更新されていないため、TAF における胎児への安全性については、同基準のカテゴリーが示されておらず、現時点で臨床的エビデンスはない。

4-5-3-5. TDF から TAF への切り替えと安全性

第 3 相臨床試験において、96 週間の二重盲検期が終了してオープンラベル期に移行した 541 例の成績が 2017 年の EASL 年次総会で示された²¹⁷⁾。この中で二重盲検期に TDF が投与されていた症例では規定によりオープンラベル期には TDF から TAF への切り替えが行われた。これら 180 症例において切り替えによる有効性と安全性の変化が示された。

表21 腎機能に対する安全性(治療開始後 48 週時点の変化率)

HB _e 抗原	TAF	TDF	p 値	
陽性	血清クレアチニン	0.009±0.1238mg/dL	0.026±0.0948mg/dL	0.02
	尿中蛋白／ クレアチニン比 (UPCR)	6.2%	15.3%	0.064
	尿中アルブミン／ クレアチニン比 (UACR)	10.7%	16.3%	0.087
	尿中 RBP／ クレアチニン比	-0.6%	24.9%	<0.001
	尿中 β ₂ ミクログロブリン／ クレアチニン比	-5.5%	40.0%	<0.001
	血清クレアチニン	0.012±0.0913 mg/dL	0.020±0.1030 mg/dL	0.32
陰性	尿中蛋白／ クレアチニン比 (UPCR)	5.5%	21.3%	0.062
	尿中アルブミン／ クレアチニン比 (UACR)	0.5%	7.0%	0.42
	尿中 RBP／ クレアチニン比	0.5%	26.3%	<0.001
	尿中 β ₂ ミクログロブリン／ クレアチニン比	1.1%	35.9%	<0.001

TDF 投与群の 96 週時点での HBV DNA 陰性化 (29 IU/mL) 率は 88%であったが、TAF に切り替えて 24 週後は 88%で変化がなかった。ALT 正常化率は TDF 投与 96 週時点では中央検査機関基準では 78%であったものが、TAF に切り替えて 24 週後は 89%に上昇し、AASLD 基準では 47%であったものが 63%に上昇した。

ベースラインからのクレアチンクリアランスの変化は、TDF 投与開始後 96 週時点では -4.8 mL/分が、TAF に切り替えて 24 週後は -3.6 mL/分まで回復し、96 週時点でクレアチンクリアランスが 90 mL/分未満であった 120 例においては、クレアチンクリアランスの中央値が 76 mL/分から 81 mL/分に有意に改善した。近位尿細管機能障害のマーカである RBP/クレアチニン比および尿中 β₂ミクログロブリン/クレアチニン比も切り替えにより有意に改善した。

ベースラインからの骨密度の平均変化率は、TDF 投与開始後 96 週時点では大腿骨近位部で -2.7%、脊椎で -3.1%であったものが、TAF への切り替えから 24 週間後にはそれぞれ -2.1%、-1.6%まで改善していた。

4-5-4. 薬剤耐性

薬剤耐性の検討は、48 週時にウイルス学的ブレイクスルーを認めた患者、および 24 週時以降に試験を中止し、中止時の HBV DNA 量が 69 IU/mL 以上であった患者を対象としてシーケンシング解析を行った。

HBe 抗原陰性例では、TAF 群の 2/285 例 (0.7%)、TDF 群の 2/140 例 (1.4%) が解析対象となった。3 例がウイルス学的ブレイクスルーであった。TAF 群の 2 例はウイルス学的ブレイクスルーであったが、ポリメラーゼ/逆転写酵素領域の配列にベースラインからの変化は認めなかった。TDF 群の 2 例では HBV DNA 量が少ないために解析ができなかった。

HBe 抗原陽性例では、TAF 群の 22/581 例 (3.8%)、TDF 群の 12/292 例 (4.1%) が解析対象となった。TAF 群 22 例 (うち 14 例がウイルス学的ブレイクスルー) のうち、13 例ではポリメラーゼ/逆転写酵素領域の配列にベースラインからの変化は認めず、4 例では解析ができず、5 例では多型性部位の置換を認め、保存部位の置換はなかった。TDF 群 12 例はいずれもウイルス学的ブレイクスルーであり、そのうち 6 例ではポリメラーゼ/逆転写酵素領域の配列にベースラインからの変化は認めず、2 例では解析ができず、2 例では多型性部位の置換を認め、2 例で保存部位の置換を認めた。TAF 群と TDF 群の全体において、2 例以上で検出された多型性部位での置換はなく、TFV 耐性変異は検出されなかった。

【Recommendation】

- TAF の核酸アナログ製剤未治療例に対する成績は良好である (レベル 1b、グレード A)。
- TAF は核酸アナログ製剤治療歴のある症例に対しても有効である (レベル 1b、グレード A)。
- TAF は TDF と比較して、腎機能障害や骨密度低下が少ない (レベル 1b、グレード A)。
- TDF から TAF に切り替えることで、腎機能障害や骨密度低下が改善する (レベル 2a、グレード A)。
- TAF の胎児への安全性についてはエビデンスがない (レベル 2b、グレード A)。
- クレアチニンクリアランスが 15 mL/分未満に低下した場合は、TAF の投与中止を考慮する (レベル 6、グレード B)。

4-6. 核酸アナログ耐性ウイルスへの対応

4-6-1. LAM 耐性ウイルス

LAM 耐性ウイルス M204V/I や L180M+M204V/I が出現しウイルス量が増加すると肝炎を発症する可能性が高く、しかも一部の症例では肝炎が重症化することが報告されている¹⁶³。

²¹⁸⁾。したがって LAM 耐性ウイルスが出現した際には抗ウイルス剤による治療が必要である。LAM 耐性ウイルスに対して抗ウイルス作用が認められ、現在日本で保険適用があるのは、IFN、ADV、ETV、TDF、TAF である。IFN によって LAM 耐性ウイルスによる肝炎に対応することもある程度は可能であるが、副作用が強いこと、および投与期間が限定されていることが問題点である^{219, 220)}。核酸アナログ製剤のうち、ETV を LAM 耐性ウイルスに対して投与すると、ETV は LAM 耐性ウイルスに対する感受性が低いいため ETV 耐性を持ったウイルスが出現する可能性がある。したがって、交叉耐性の観点からは ADV、TDF、TAF が有効であり、長期的な副作用の観点を含めると TDF、TAF が選択肢となる。

4-6-2. ADV 耐性ウイルス

ADV 耐性変異には、HBV ポリメラーゼ逆転写酵素 (reverse transcriptase; rt) 領域の rtA181T/V、rtI233V、rtN236T が報告されている。このうち rtN236T の変異は、LAM および ETV には感受性を認めるが、rtA181T/V の変異は LAM 感受性が低いことが、in vitro、in vivo において示されている^{6, 221)}。TDF、TAF は ADV 耐性ウイルスに対して軽度の感受性低下があるが、臨床的には治療効果がある。LAM 耐性ウイルスに対する LAM と ADV 併用療法を施行した 132 例において、ADV 開始時に 3 例、開始後に 2 例 (合計 4%) で多剤耐性ウイルスが出現している¹⁷³⁾。わが国では ADV は主として LAM 耐性例に対して使用されているため、実臨床において ADV 耐性ウイルスは、LAM に対する耐性も同時に有する多剤耐性ウイルスであることが多い。

ADV 耐性を有する症例に対して、TDF 300 mg の単独療法と TDF 300 mg と ETV 1 mg の併用療法に無作為割り付けした比較試験が韓国から報告された²²²⁾。併用療法に割り付けられた群は 48 週時点で TDF 単独療法に切り替えた。48 週時点での HBV DNA 陰性化率は TDF 単独群で 62%、TDF+ETV 併用群で 63.5%と有意差がなかった。多変量解析では、HBV DNA 量と ADV に対する二重変異 (rtA181T/V+rtN236T) が治療効果と関連する有意因子であった。

4-6-3. ETV 耐性ウイルス

ETV 耐性は LAM 耐性である rtM204V と rtL180M のアミノ酸変異に、rtT184、rtS202、rtM250 のいずれかのアミノ酸変異が加わって出現する¹⁸⁹⁾。ETV 耐性ウイルスに対しては、LAM は交叉耐性があるが、ADV、TDF、TAF は交叉耐性がないため、これらの薬剤が有効である。実際、ETV 耐性ウイルスに対しては、LAM+ADV または ETV+ADV 併用療法の効果が報告されている^{223, 224)}。一方、LAM+ADV 併用療法では HBV DNA 陰性化が得られず、LAM+TDF 併用療法で効果が得られたという報告もある²²⁵⁾。TDF の国内第 3 相試験では、ETV 単剤、あるいは ETV+ADV 併用療法に抵抗性を示した症例における ETV+TDF 併用の有効性が示された²¹⁰⁾。また TAF の海外臨床試験では、TAF 単剤の有効性が示された。ETV 耐性を有する症例に対して、TDF 300 mg の単独療法と TDF 300 mg と ETV 1 mg の併用療法に無作為割り付けした比較試験が韓国から報告された²²⁶⁾。48 週時点での HBV DNA 陰性化率は TDF 単独群で 71%、TDF+ETV 併用群で 73%と有意差がなかった。多変量解析では、HBV DNA 量と ADV 治療歴が治療効果と関連する有意な因子であった。

4-6-4. TDF・TAF 耐性ウイルス

現在まで naive 例に対する TDF 投与例、TAF 投与例で耐性ウイルスが認められた報告はない。HIV との合併例で rtA194T(+rtL180M+rtM204V) が TFV 耐性に関係すると報告された²²⁷⁾が、その後同様の報告はなされていない。また ADV 耐性である rtA181V+rtN236T の変異が in vitro の実験で TDF の感受性を低下させると報告されたが、実際の臨床では TDF の効果が示されている²²⁸⁾。しかし TDF も核酸アナログ製剤であるため、耐性ウイルスに関してはさらなる長期的な解析が必要である。なお、TDF の海外における臨床試験 (Study 101 および Study 102) では、投与開始 72 週時点で HBV DNA 量が 400 copies/mL 以上の場合、LAM と共通の耐性部位を持つエムトリシタビンの併用が許容されており、TDF 単剤の長期投与において治療効果が不良となる可能性が想定されていることにも注意が必要である²¹⁴⁾。最近、LAM および ETV 両剤耐性ウイルスに対して ETV+TDF を投与中にウイルス学的ブレイクスルーを起こした症例が報告された²²⁹⁾。

4-6-5. 多剤耐性ウイルス

複数の核酸アナログ治療歴がある症例では、HBV DNA の複数個所において薬剤耐性変異が惹起されている可能性が高い。したがって、これらの多剤耐性ウイルスに対しては、ETV+TDF、あるいは ETV+TAF などの、複数の核酸アナログの組み合わせで治療する必要がある (表 2 2)。とくに、LAM 耐性や ETV 耐性に対する ADV の add on 治療における治療効果不良例では、ADV 二重変異を含む多剤耐性変異を有することがあるため、TDF 単独では治療効果が十分でない可能性が高く、ETV+TDF 併用が推奨される。

表22 核酸アナログ製剤に対する耐性変異の交叉耐性

	LAM	ETV	ADV	TDF・TAF
M204V/I	R	I	I/S	S
L180M+M204V/I	R	I	I/S	S
A181T/V	I/R	S	R	I
N236T	S	S	R	I
L180M+M204V/I±T184G±S202I/G	R	R	S	S
L180M+M204V/I±I169T±V173L±M250V	R	R	S	S

R: 耐性、I: 感受性低下、S: 感受性

【Recommendation】

- LAM 耐性ウイルスや ETV 耐性ウイルスに対しては、交叉耐性のない TDF、TAF が有効である (レベル 2b、グレード A)。
- ADV 耐性ウイルスに対して、TDF と TAF は、軽度の感受性低下があるものの、臨床的には有効である (レベル 2b、グレード A)。

- ETV 耐性ウイルスに対して、TDF 単独と TDF+ETV 併用療法の治療効果は同等である（レベル 1b、グレード A）。
- ADV 二重耐性ウイルスや ADV・ETV 多剤耐性ウイルスでは、TDF 単独および TDF+ETV 併用療法の治療効果が減弱する（レベル 1b、グレード A）。
- ADV 耐性例では、より難治性が高いことが報告されている ADV 二重変異を有することがある。さらにわが国では ADV は主に LAM 耐性例や ETV 耐性例に対しての add on 治療として使用されているため、こうした LAM+ADV あるいは ETV+ADV の治療効果不良例に対しては TDF 単独では治療効果が十分でない可能性が高く、ETV+TDF 併用が推奨される（レベル 2b、グレード B）。
- 現在まで naive 例に対する TDF や TAF 投与例で耐性ウイルスが認められたという報告はない（レベル 2b、グレード B）。

4-7. 核酸アナログ治療の中止

B 型慢性肝疾患治療に対する核酸アナログ治療は、IFN 治療に比し、HBV ゲノタイプに関係なく強い抗ウイルス効果を発揮し、また副作用も少ないという利点がある。その一方で核酸アナログ治療には、長期投与に伴う薬剤耐性変異株の出現の可能性や長期投与における安全性が確認されていない点、ならびに医療経済的な問題がある。核酸アナログ治療は HBs 抗原の陰性化を最終目標とするが、必ずしも容易ではない。このため HBs 抗原が陰性化しなくても様々な理由により治療の中止を考慮する場合がある。ただし、核酸アナログ製剤は中止後に高率に肝炎が再燃するため⁸⁴⁾、何らかの理由により核酸アナログ治療の中止を検討する場合には、再燃を来しにくい症例を判別し、中止可能と判断された症例を選択して核酸アナログ治療を中止することが重要である。また、核酸アナログ治療中止後の治療効果の持続、ひいては HBs 抗原陰性化を目指して、核酸アナログから IFN へ治療を切り替えてから核酸アナログ投与を終了する sequential 療法が試みられている。

4-7-1. 核酸アナログ治療中止の条件

核酸アナログの抗ウイルス効果は HBV DNA への逆転写を阻害することで発揮されるが、肝細胞の核内に存在する cccDNA を消失させることができないため、血中 HBV DNA が陰性化しても核酸アナログ治療中止後にはこの cccDNA が鋳型となり、ウイルス複製が再開して肝炎が再燃する²³⁰⁾。したがって、血中 HBV DNA の陰性化のみを核酸アナログ治療中止の判断基準とすることはできない。

このような場合、HB コア関連抗原、および HBs 抗原が有用なマーカーとなる。HB コア関連抗原は核酸アナログ治療中も cccDNA と有意な正の相関を示すことが報告されている^{231, 232)}。実際に、核酸アナログ治療中止後に肝炎が再燃した症例の検討では、非再燃群は再燃群に比し、HB コア関連抗原量が有意に低値（3.2 vs. 4.9、 $p=0.009$ ）であることが示され²³³⁾、HB コア関連抗原が核酸アナログ治療中止の指標となりうる可能性が示唆された。また、HBs 抗原も HB コア関連抗原同様に核酸アナログの逆転写阻害の影響が少ないと考えら

れ、核酸アナログ治療中止時の HBs 抗原量が低値の群 (<1,000 IU/mL) では中止後の再治療率が有意に低率であった (18% vs. 63%, p=0.049)²³⁴⁾。

以上の結果を踏まえて、厚生労働省研究班「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究」において、核酸アナログ治療の中止に関する指針が作成されている^{235, 236)}。主な内容を表23に示す。これら中止の必要条件を満たす症例について、中止時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量をスコア化し、合計スコアから再燃のリスクを3群に分けて成功率を予測している (表24)。中止成功は、“最終的に非活動性キャリアの状態、即ち ALT が 30 U/L 以下かつ HBV DNA 量が 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満にまで低下すること”と定義されている。核酸アナログ治療中止成功例の長期予後については現時点では明らかでないが、自然経過では、このような非活動性キャリアの状態になると、肝病変の進行はなく、発癌率も低下することが報告されている^{40, 237)}。

【Recommendation】

- 核酸アナログ治療中止のための患者背景における必要条件是、①核酸アナログ治療中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを主治医、患者共に十分理解している、②中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である、③肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくい症例である、の3項目である (レベル4、グレードB)。
- 核酸アナログ治療中止のための治療における必要条件是、①核酸アナログ治療開始後2年以上経過、②中止時血中 HBV DNA (リアルタイム PCR 法) が検出感度以下、③中止時血中 HBe 抗原が陰性、の3項目である (レベル4、グレードB)。
- 核酸アナログ治療中止時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量により再燃リスクの予測が可能である。高リスク群では核酸アナログ治療継続が望ましい (レベル4、グレードA)。

表23 核酸アナログ治療中止の必要条件

患者背景における必要条件

- 核酸アナログ治療中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを主治医、患者共に十分理解している。
- 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
- 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくい症例である。

核酸アナログ治療における必要条件

- 核酸アナログ治療開始後2年以上経過

- 中止時血中 HBV DNA (リアルタイム PCR 法) が検出感度以下
- 中止時血中 HBe 抗原が陰性

表24 核酸アナログ治療中止後の再燃リスク

中止時 HBs 抗原量 (IU/mL)	スコア	中止時 HB コア関連抗原量 (U/mL)	スコア
1.9 log (80) 未満	0	3.0 log 未満	0
1.9 log (80) 以上 2.9 log (800) 未満	1	3.0 log 以上 4.0 log 未満	1
2.9 log (800) 以上	2	4.0 log 以上	2

再燃リスク	総スコア	予測成功率	評価
低リスク群	0	80～90%	中止を考慮してもよい群。 ただし、低リスク群でも肝炎再燃症例が存在するため、再燃に対する注意は必須である。
中リスク群	1～2	約 50%	状況によって中止を考慮してもよい群。 この群では、中止の条件や方法を今後さらに検討する必要がある。
高リスク群	3～4	10～20%	治療の継続が推奨される群。 ただし、35 歳未満では中止成功率が比較的高く 30～40%である。

4-7-2. sequential 療法

前述の通り、核酸アナログは HBV DNA 複製を抑制するものの cccDNA には作用しないのに対し、IFN は、ウイルス増殖抑制効果は低いが、宿主細胞へのウイルス抗原提示の増加など宿主の免疫調整作用を有し、また、投与終了後も抗ウイルス効果が持続する。こうしたことから、核酸アナログに IFN を併用する多くの臨床試験が試みられている。併用療法には、同時併用療法と、核酸アナログ投与中に一定期間 IFN を併用し、その後 IFN 治療に切り替えて核酸アナログ治療を終了(あるいは併用期間なしに IFN に切り替えて核酸アナログ治療を終了)する sequential 療法がある。前者の同時併用療法は“治療効果の増強”を目的として行われたが、Peg-IFN と LAM の同時併用では、治療中には抗ウイルス効果が高いものの、治療終了後には Peg-IFN 単独治療とほぼ同等の治療効果であったと報告されている^{8, 27, 121)}。したがって、現時点では IFN と核酸アナログの同時併用で治療効果が向上するという十分なエビデンスはない。

sequential 療法は、同時併用と同様に“治療効果の増強”を目的とする場合と、核酸アナログ投与例における“治療中止後の肝炎再燃の抑止”を目的とする場合に大別される。当

初、IFN 治療無効であった HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎 14 例を対象として、LAM 20 週治療後に 4 週間 IFN を併用、その後 IFN 単独療法を 24 週間行う sequential 療法が行われ、HBe 抗原セロコンバージョン率 45%、HBV DNA 陰性化率 57%という良好な治療成績が Serfaty らにより報告された²³⁸⁾。しかしその後、様々なプロトコールによる sequential 療法が行われたが、治療効果の有意な増強は示されていない²³⁹⁻²⁴¹⁾。わが国においても、多施設共同研究にて Serfaty らと同様の方法で sequential 療法が行われたが、historical control における IFN 単独療法に比し、有意な治療効果の向上は認めなかった²⁴²⁾。しかしこの検討において、著効例のほとんどが LAM 投与中に HBe 抗原が陰性化した症例であることが示された。また、ETV と IFN の sequential 療法においても ETV 投与中の HBe 抗原陰性化例では著効例が高率であることが報告されている²⁴¹⁾。こうしたことから、現在わが国においては、sequential 療法は、核酸アナログによる治療効果の増強を目的とするのではなく、核酸アナログ治療を安全に中止する方法の一つとして位置づけられており、現状では主として“核酸アナログ治療で HBe 抗原が陰性化した症例、あるいは HBe 抗原陰性症例”が対象となっている。

核酸アナログ投与の治療効果が良好であり、HBV DNA 量が低値で維持されている症例に対する sequential 療法のまとまった報告はほとんどない。Ning らは、HBe 抗原陽性例に対して ETV を 4 年間投与し、HBV DNA 量 3.0 log copies/mL 未満、HBe 抗原量 100 PEIU/mL 未満となった 102 例の非肝硬変症例に対して、Peg-IFN α -2a を 8 週間併用後、Peg-IFN 単独に切り替えて 40 週間投与を行う sequential 療法群と、ETV 継続投与群との無作為化比較試験を行い、HBV DNA 量には差がなかったが、治療中の HBs 抗原陰性化は、sequential 療法群で高率(27%、4/15)であったと報告した。

現在、厚生労働省研究班において、核酸アナログが長期間投与され、HBV のコントロールが良好な症例を対象として、Peg-IFN による sequential 療法の有効性と安全性の評価を目的とする前向き試験が行われている。現時点において sequential 療法を推奨する明確な基準はないが、少なくとも HBe 抗原が陰性化した症例または陰性例、かつ HBV DNA が持続陰性の症例に対して、HBs 抗原陰性化を目指して行われることが望ましい。今後エビデンスが蓄積され、sequential 療法を施行すべき対象が明確になることが期待される。

4-7-3. 核酸アナログ治療中止あるいは sequential 療法終了後の再治療

核酸アナログ治療、あるいは sequential 療法中止後に肝炎が再燃すると重症肝炎となる可能性があり、再燃例に対して再治療が必要な場合がある。前述の厚生労働省研究班において核酸アナログ治療の中止後の再治療の目安が示されている。後ろ向き検討から、最終的に非活動性キャリアに移行した症例の約 2/3 において、核酸アナログ治療中止後一過性の HBV DNA 量または ALT 上昇を認めており、HBV DNA 量または ALT の上昇例すべてに対して治療再開の必要はないことが明らかになっている²³⁴⁾。ただし、ALT 80 U/L 以上または HBV DNA 量 100,000 IU/mL (5.0 LogIU/mL) 以上の上昇を認めた場合には、最終的に非活動性キャリアに移行する可能性は低く、再治療を考慮すべきであると報告されている。

sequential 療法終了後にもほぼ同様の傾向がみられるが、再治療を行うための基準は現在検討中である。

【Recommendation】

- sequential 療法は、核酸アナログによる治療効果の増強を目的とするのではなく、核酸アナログ治療を安全に中止する方法の一つとして位置づけられている。現時点において sequential 療法を推奨する明確な基準はないが、少なくとも HBe 抗原が陰性化した症例または陰性例、かつ HBV DNA が持続陰性の症例に対して、HBs 抗原陰性化を目指して行われることが望ましい（レベル 6、グレード B）。
- 核酸アナログ治療中止後、ALT 80 U/L 以上または HBV DNA 量 100,000 IU/mL (5.0 LogIU/mL) 以上の上昇を認めた場合には、最終的に非活動性キャリアに移行する可能性は低く、再治療を考慮すべきである（レベル 4、グレード B）。

5. 慢性肝炎・肝硬変への対応

5-1. 抗ウイルス治療の基本方針（図 6）

5-1-1. 慢性肝炎（初回治療）

Peg-IFN 治療では、期間を限定した治療により drug free で持続的な HBe 抗原セロコンバージョン、さらに HBs 抗原陰性化が得られる可能性があり、加えて薬剤耐性がない。また、従来型 IFN では 35 歳以上において治療効果が低下したが¹¹⁸⁾、国内外の Peg-IFN 臨床試験では、HBV ゲノタイプ A で治療効果が高い以外には治療効果とゲノタイプ、年齢に有意な関連はなく、従来型 IFN では治療抵抗性とされていた HBV ゲノタイプ C や 35 歳以上でも有効例を認める^{8, 20, 21, 121, 130)}。これらの特性を踏まえ、慢性肝炎に対する初回治療では、HBe 抗原陽性・陰性や HBV ゲノタイプにかかわらず、原則として Peg-IFN 単独治療を第一に検討する。特に、若年者や挙児希望者など、核酸アナログ製剤の長期継続投与を回避したい症例では Peg-IFN が第一選択となる。ただし、Peg-IFN の国内臨床試験では、HBe 抗原陽性・陰性いずれの群でも対象症例の 95%以上が 50 歳未満であり、50 歳以上の症例における有効性は十分に検証されていない¹⁰⁶⁾。また、HBe 抗原セロコンバージョン率や HBV DNA 陰性化率が必ずしも高くはないこと、個々の症例における治療前の効果予測が困難であること、予想される副作用などを十分に説明し、同意を得ることが必要である。

一方、認容性などによる Peg-IFN 不適応症例、線維化が進展し肝硬変に至っている可能性が高い症例などでは、長期寛解維持を目的として初回から核酸アナログ（ETV、TDF、TAF）による治療を行う。Peg-IFN 不適応症例には、認容性により Peg-IFN 治療を施行し得ない症例に加え、薬剤特性を理解した上で同治療を希望しない症例も含まれる。ただし、ETV や TDF 投与後にトランスアミナーゼが上昇することがあるため²⁴³⁾、黄疸を伴う急性増悪を来した症例では LAM の投与が推奨される²⁴⁴⁾。治療期間が長期になる可能性が高い場合には ETV、TDF、TAF に変更する²⁴⁵⁾。

核酸アナログ製剤を使用する場合には、薬剤耐性獲得のリスクが少ない ETV、TDF、TAF が第

一選択薬である。ETV、TDF、TAFによる治療を開始するにあたっては、長期継続投与が必要なこと、頻度は少ないものの耐性変異のリスクがあることを十分に説明し、同意を得ることが必要である。また、**挙児希望者あるいは妊娠中の女性に核酸アナログを投与する場合には、催奇形性のリスクについても十分に説明する必要がある。**FDA 薬剤胎児危険度分類基準において、TDFはヒトでの危険性の証拠はないとされるカテゴリ-Bであるのに対し、ETVを含めた他の核酸アナログ製剤は危険性を否定することができないとされるカテゴリ-Cであったが、同分類は現在廃止されており、更新されていないため、TAFについては同分類基準のカテゴリが示されていない。TAFの胎児への安全性については、臨床的エビデンスが乏しい。また長期投与における腎機能障害、低P血症、骨密度低下などの副作用についても、十分な説明が必要である。治療開始時に腎機能障害、低P血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、ETVあるいはTAFが第一選択薬となる。

5-1-2. 慢性肝炎（再治療）

従来型 IFN ないし Peg-IFN による既治療で HBV DNA 量ならびに ALT 値が低下し、肝炎の鎮静化を認めたものの、その後再燃した症例では、Peg-IFN 治療による再治療を考慮する。従来型 IFN で肝炎の鎮静化が得られなかった症例でも、Peg-IFN での再治療は選択肢となる。ただし、IFN への認容性に乏しい場合、IFN 治療を行ったにもかかわらず線維化の進展が明らかかな場合には、核酸アナログ（ETV、TDF、TAF）による治療を検討する。

一方、Peg-IFN による既治療で肝炎の鎮静化が得られなかった症例では、長期寛解維持を目的として核酸アナログ（ETV、TDF、TAF）による治療を行う。核酸アナログ治療を中止したものの再燃した症例においても核酸アナログによる再治療を考慮する。再燃の基準は HBV DNA 量 100,000 IU/mL (**5.0 LogIU/mL**) 以上または ALT 80 U/L 以上である²³⁵⁾。再燃に対する治療は原則として核酸アナログ再投与である。

5-1-3. 肝硬変

わが国では B 型肝硬変に対する IFN 治療の効果と安全性についての十分なエビデンスはなく保険適用もない。肝硬変に対しては初回治療より核酸アナログの長期継続治療を行う。

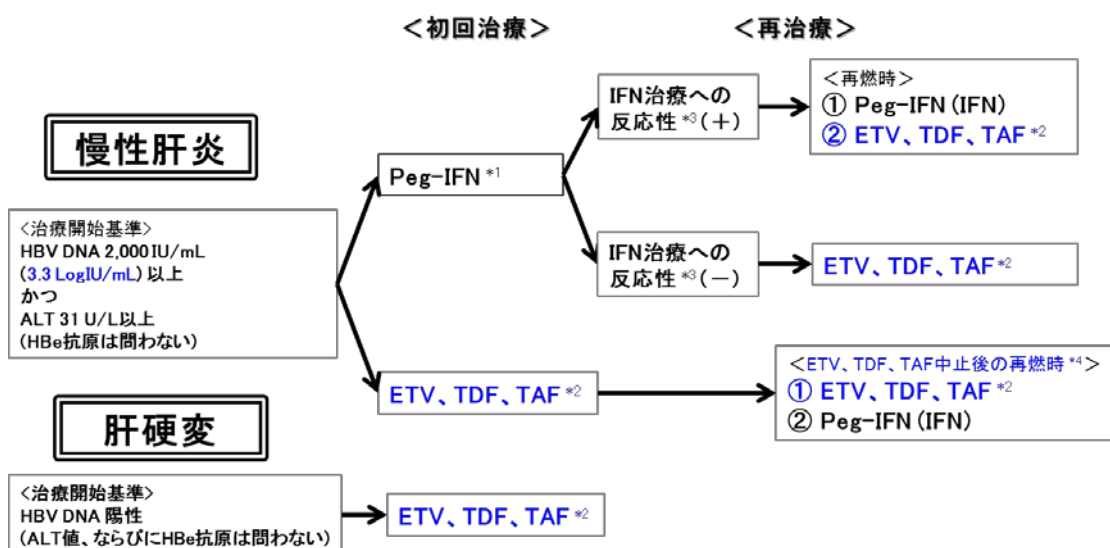
【Recommendation】

- 慢性肝炎に対する初回治療では、HBe 抗原陽性・陰性や HBV ゲノタイプにかかわらず、原則として Peg-IFN 単独治療を第一に検討する（レベル 2b、グレード B）。
- **IFN 治療歴のある慢性肝炎に対する再治療では、従来型 IFN・Peg-IFN による既治療に対する再燃例に対しては Peg-IFN 治療による再治療を考慮する（レベル 6、グレード C1）。**既治療において効果がみられなかった IFN 不応例では核酸アナログによる治療を行う。核酸アナログ治療を中止したものの再燃した症例においても核酸アナログによる再治療を考慮する（レベル 6、グレード B）。
- **核酸アナログ製剤を使用する場合には、薬剤耐性獲得のリスクが少ない ETV、TDF、TAF が第一選択薬である（レベル 2b、グレード A）。**
- **挙児希望者あるいは妊娠中の女性に核酸アナログを投与する場合には、催奇形性の**

リスクについて十分に説明する。核酸アナログのうち、現時点で低リスクのエビデンスがあるのはTDFである（レベル2b、グレードA）。

- 核酸アナログ治療においては、長期投与における副作用についても考慮し、治療開始時に腎機能障害、低P血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、ETVあるいはTAFが第一選択薬となる（レベル1b、グレードA）。
- 肝硬変に対しては初回治療より核酸アナログの長期継続治療を行う（レベル1b、グレードA）。

図6 抗ウイルス治療の基本方針



*1 HBe抗原セロコンバージョン率やHBV DNA陰性化率が必ずしも高くはないこと、個々の症例における治療前の効果予測が困難であること、予想される副作用などを十分に説明すること。
 *2 薬効希望がないことを確認した上で、長期継続投与が必要なこと、耐性変異のリスクがあることを十分に説明すること。核酸アナログ製剤の選択においては、それぞれの薬剤の特性を参考にする。
 *3 ALT正常化、HBV DNA量低下 (HBe抗原量低下)、さらにHBe抗原陽性例ではHBe抗原陰性化を参考とし、治療終了後24~48週時点で判定する。
 *4 ETV中止後再燃時の再治療基準: HBV DNA 100,000 IU/mL (5.0 Log IU/mL)以上、またはALT 80 U/L以上。

5-1-4. 核酸アナログ治療効果良好例・不良例における治療戦略

核酸アナログを投与している場合、HBV DNAの陰性化という核酸アナログ継続治療 (on-treatment) における短期目標 (表1) をどの程度達成できているか否かによって現在の治療方針を再検討する必要がある。

5-1-4-1. 治療効果良好例 (図7A)

HBV DNAが陰性化しており、短期目標が達成できている治療効果良好例の場合、基本的には治療法の積極的な変更を推奨しない。ただし、治療が長期にわたることを考慮し、薬剤耐性変異出現の可能性あるいは安全性の観点から薬剤変更が推奨される場合がある。

LAM 単剤投与であれば耐性変異出現の可能性を考慮して ETV あるいは TAF へ変更、ETV 単剤投与であればそのまま治療を継続する。TDF 単剤投与でも同治療の継続が推奨されるが、長期的な副作用出現の可能性を考慮し、TDF から TAF への切り替えも選択肢となる。腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、TAF への切り替えが推奨される。

LAM+ADV 併用、ETV+ADV 併用、LAM+TDF 併用、ETV+TDF 併用により HBV DNA が陰性化している症例では、長期的な ADV や TDF の副作用出現の可能性を念頭に置き、ETV+TDF 併用、あるいは ETV+TAF 併用への変更も可能である。腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、ETV+TAF 併用への切り替えが推奨される。

5-1-4-2. 治療効果不良例 (図 7B)

HBV DNA が陰性化せず、短期目標を達成できていない治療効果不良例では核酸アナログの変更ないし追加を検討する。現在の第一選択薬である ETV、TDF、TAF は、いずれも薬剤耐性を来しにくい薬剤であるため、治療効果不良例の新規発生は今後低率になる可能性が高い。しかしながら、過去に LAM を使用し薬剤耐性を獲得した症例や、これに対して ETV や ADV を投与して多剤耐性を獲得した症例も存在するため、核酸アナログ治療の効果不良例に対する対策は現時点でも重要である。

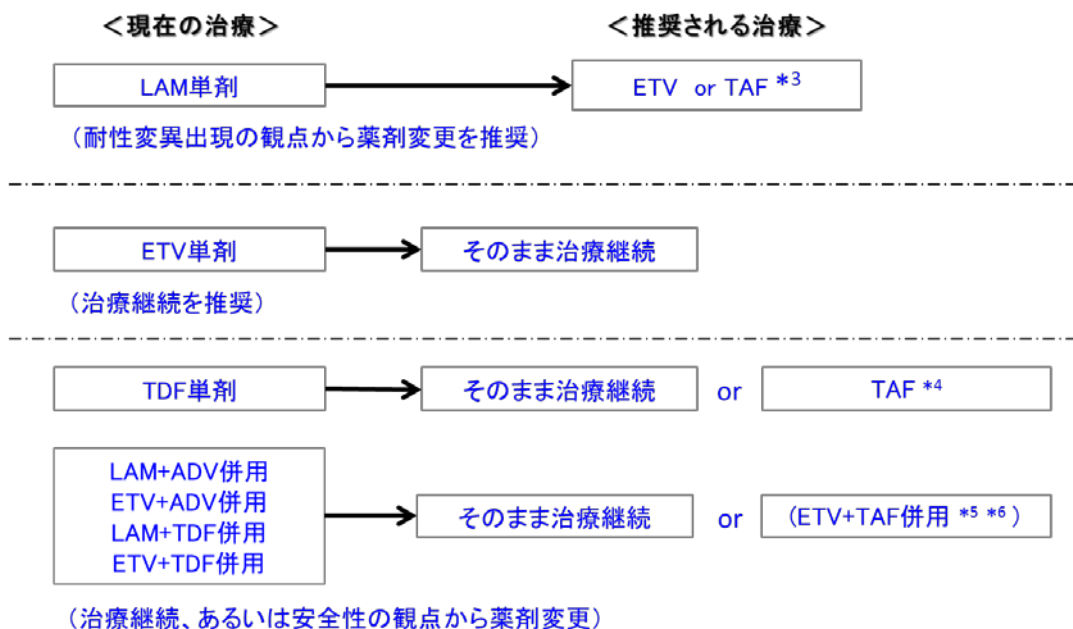
核酸アナログ治療開始後 12 か月の時点で HBV DNA の陰性化が得られない症例では、第一に服薬アドヒアランスの不良がないかを確認する。アドヒアランスが良好であるにもかかわらず 48 週時点でも HBV DNA が陽性の症例では、HBV DNA 量が減少傾向か否かで治療戦略が異なる。HBV DNA 陽性でも減少傾向であれば、薬剤耐性変異のリスクが少ない ETV、TDF、TAF の場合には治療を継続し、減少傾向がなければ治療薬を変更する。特に HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 以上では治療薬を変更すべきである。LAM を投与している場合には、治療開始後 12 か月時点で HBV DNA が陽性であれば治療薬を変更する。また、アドヒアランスが良好であるにもかかわらず治療中に HBV DNA 量が 1.0 LogIU/mL 以上上昇するブレイクスルーでは、薬剤耐性が惹起された可能性が高いため、迅速に治療薬を変更する。

治療効果不良例に対し治療薬を変更する際には、それまでの治療が単剤か併用か、および核酸アナログ製剤の交叉耐性データ、さらには長期的な安全性の観点から治療薬を選択する。単剤に対する治療抵抗性であれば、原則として交叉耐性のない薬剤を選択し単剤で治療することを推奨する。交叉耐性のない薬剤を追加した併用投与も選択肢となる。一方、併用に対する治療抵抗性であれば、併用投与で治療することを推奨する。単剤での治療はエビデンスに乏しいため推奨しない。併用投与では、長期的な安全性の観点から ADV や TDF から TAF へ切り替えることも選択肢となり、特に腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は切り替えが推奨される。

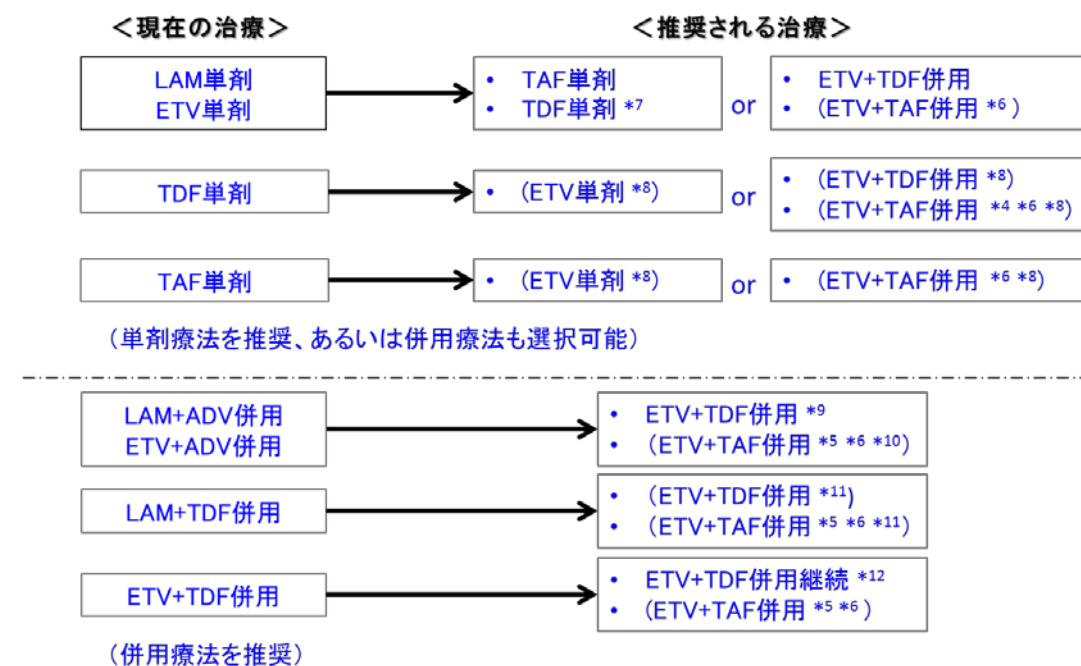
LAM 単剤投与、ETV 単剤投与に対する治療効果不良例では、交叉耐性のない TDF、TAF への変更、あるいは追加が選択肢となる。国内・海外の臨床試験において、TDF は併用、TAF は単

図7 治療効果による核酸アナログの選択 *1

A. 治療効果良好例 *2



B. 治療効果不良 (HBV DNA陽性) 例 *2



- *1 国内・海外臨床試験が施行されていない治療法は()で括った。
- *2 核酸アナログ投与中の治療目標は HBV DNA 陰性化である(治療開始後 12 か月以降に判定)。治療開始後 12 か月時点で HBV DNA が陰性化していない場合には、HBV DNA が減少傾向であれば、ETV、TDF、TAF については治療を継続するが、減少傾向がなければ治療薬を変更する。特に HBV DNA 量 2,000 IU/mL(3.3 LogIU/mL) 以上では治療薬を変更すべきである。治療中に HBV DNA が 1.0 LogIU/mL 以上上昇するブレイクスルーでは迅速に治療薬を変更する。いずれの場合も服薬アドヒアランスが保たれていることを確認する必要がある。
- *3 耐性変異出現の可能性を考慮し、ETV(レベル 1b、グレード A)あるいは TAF(レベル 6、グレード A)への切り替えが推奨される。
- *4 長期的な副作用出現の可能性を考慮し、TDF から TAF へ切り替えることも選択肢となる(レベル 2a、グレード B)。腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、TAF への切り替えが推奨される(レベル 2a、グレード A)。
- *5 長期的な副作用出現の可能性を考慮し、ADV 併用や TDF 併用から TAF 併用へ切り替えることも選択肢となる(レベル 2a、グレード B)。腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、TAF 併用への切り替えが推奨される(レベル 2a、グレード A)。
- *6 TAF 併用の臨床試験は行われていない(レベル 6、グレード C1)。
- *7 国内臨床試験は行われていないが、海外での ETV 耐性例に対する臨床試験において TDF 単剤と ETV+TDF 併用の効果が同等であることが示されている(レベル 1b、グレード A)。
- *8 TDF あるいは TAF 治療効果不良例に対する ETV 単剤、ETV+TDF ないし ETV+TAF 併用の臨床試験は行われていない(レベル 6、グレード C1)。
- *9 ADV と TDF には交叉耐性があり、ETV 耐性例に対する TDF を含むレジメンの海外臨床試験において、ADV 既治療例では抗ウイルス効果が減弱したことから、TDF 単剤ではなく TDF 併用を推奨する(レベル 4、グレード B)。
- *10 TAF の効果は TDF と同等であることが示されているため、TAF についても単剤ではなく併用を推奨する(レベル 6、グレード B)。
- *11 LAM+TDF 併用の治療効果不良例に対する ETV+TDF 併用や ETV+TAF 併用の臨床試験は行われていない(レベル 6、グレード C1)。
- *12 ETV+TDF 併用で治療効果不良である場合、現時点で明らかに有効な代替治療法はない。

剤で投与されたため、LAM ないし ETV 治療効果不良例に対する TDF 単剤、および ETV+TAF 併用に対する臨床試験のエビデンスはない。しかし TDF 単剤投与については、海外での ETV 耐性例に対するランダム化比較試験において TDF 単剤と ETV+TDF 併用の効果が同等であることが示されている。

TDF 単剤投与に対する治療効果不良例では、交叉耐性のない ETV への変更、あるいは追加が選択肢となる。しかしながら、その有効性を検証した臨床試験は存在しないためエビデンスはない。併用療法を選択する場合には、治療効果とは別の観点として長期的な副作用出現の可能性を考慮し、TDF を TAF に切り替えることも選択肢となる。特に腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、TAF への切り替えが推奨される。また、TAF に対する治療効果不良例においても交叉耐性のない ETV への変更、あるいは追加が選択肢となるが、やはりエビデンスはない。

LAM+ADV 併用、ETV+ADV 併用に対する治療効果不良例では、ADV と TDF には交叉耐性があり、ETV 耐性例に対する TDF を含むレジメンの海外臨床試験において、ADV 既治療例では抗ウイルス効果が減弱したことから、TDF 単剤投与ではなく ETV+TDF 併用を推奨する。TAF の効果

は TDF と同等であることが示されているため、臨床試験のエビデンスはないが、TAF も単剤投与ではなく ETV+TAF 併用療法を推奨する。また、長期的な安全性の観点からも ETV+TAF 併用は選択肢となり、特に腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は ETV+TAF 併用が推奨される。

LAM+TDF 併用に対する治療効果不良例では、LAM を交叉耐性のない ETV へ変更した ETV+TDF 併用が選択肢となる。しかしながら、その有効性を検証した臨床試験は存在しないためエビデンスはない。長期的な安全性の観点からは ETV+TAF 併用も選択肢となり、特に腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は ETV+TAF 併用が推奨される。

ETV/TDF 併用に対する治療効果不良例では、現時点で明らかに有効な代替治療法はないため、同治療を継続する。長期的な安全性の観点からは ETV+TAF 併用も選択肢となり、特に腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は ETV+TAF 併用が推奨される。治療反応不良例に対するこのような薬剤変更・追加によって予後が改善するかどうかについてのエビデンスは存在せず、今後の課題である。

【Recommendation】

- 核酸アナログ投与例では、治療開始 12 か月の時点で HBV DNA の陰性化という核酸アナログ継続治療 (on-treatment) における短期目標が達成できているかにより治療方針を再検討する(グレード B)。
- HBV DNA が陰性化している治療効果良好例 (単剤投与例) :
LAM 単剤投与例は ETV への変更(レベル 1b、グレード A)、あるいは TAF への変更(レベル 6、グレード A)が推奨される。ETV 単剤投与例はそのまま治療を継続する。TDF 単剤投与例は、長期的な副作用出現の可能性を念頭に置き、TAF への変更も選択肢となる(レベル 2a、グレード B)。腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、TAF への切り替えが推奨される(レベル 2a、グレード A)。
- HBV DNA が陰性化している治療効果良好例 (併用投与例) :
LAM あるいは ETV と ADV あるいは TDF の併用例では、長期的な副作用出現の可能性を念頭に置き、ETV+TAF 併用への変更も可能である(レベル 2a、グレード B)。腎障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、ETV+TAF 併用への切り替えが推奨される(レベル 2a、グレード A)。
- 核酸アナログ投与開始から 12 か月以上経過した時点で HBV DNA が陽性である治療効果不良例の場合には、HBV DNA 量が減少傾向であれば、ETV 単剤、TDF 単剤、TAF 単剤については治療を継続するが、減少傾向がなければ治療薬を変更する。特に HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 以上では治療薬を変更すべきである。治療中に HBV DNA が 1.0Log 以上上昇するブレイクスルーでは、迅速に治療

薬を変更する。いずれの場合も服薬アドヒアランスが保たれていることを確認する必要がある。

- 治療効果不良例に対し治療薬を変更する際には、それまでの治療が単剤か併用か、および核酸アナログ製剤の交叉耐性データ、さらには長期的な安全性の観点から治療薬を選択する。
- 単剤に対する治療抵抗性であれば、原則として交叉耐性のない薬剤を選択し単剤で治療することを推奨する。交叉耐性のない薬剤を追加した併用投与も選択肢となる。一方、併用に対する治療抵抗性であれば、併用投与で治療することを推奨する。単剤での治療はエビデンスに乏しいため推奨しない。
- 長期的な安全性の観点から、ADV ならびに TDF を TAF へ切り替えることも選択肢となる。特に腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は切り替えが推奨される。
- HBV DNA が陰性化しない治療効果不良例（単剤投与例）：
LAM、ETV は交叉耐性のない TDF、TAF への変更が推奨されるが（レベル 1b、グレード A）、ETV+TDF 併用（レベル 1b、グレード A）、ETV+TAF 併用（レベル 6、グレード C1）も選択肢となる。TDF では交叉耐性のない ETV への変更が推奨され、ETV+TDF 併用、ETV+TAF 併用も選択肢となる（レベル 6、グレード C1）。特に腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、TAF への切り替えが推奨される（レベル 1b、グレード A）。TAF では、交叉耐性のない ETV への変更が推奨され、ETV+TAF 併用も選択肢となる（レベル 6、グレード C1）。
- HBV DNA が陰性化しない治療効果不良例（併用投与例）：
LAM+ADV 併用、ETV+ADV 併用では ETV+TDF 併用（レベル 4、グレード B）、ETV+TAF 併用（レベル 6、グレード B）を推奨する。特に腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は ETV+TAF 併用療法が推奨される（レベル 6、グレード A）。LAM+TDF 併用では、ETV+TDF 併用と ETV+TAF 併用が選択肢となる（レベル 6、グレード B）。特に腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は ETV+TAF 併用療法が推奨される（レベル 2a、グレード A）。ETV+TDF 併用では、同治療を継続する。長期的な副作用出現の可能性を考慮し、ETV+TAF 併用療法も選択肢となり、特に腎障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は ETV+TAF 併用療法が推奨される（レベル 2a、グレード A）。

5-2. HBe 抗原陽性慢性肝炎

5-2-1. 治療開始時期

HBe 抗原陽性であっても、免疫寛容期にあり、ALT が持続的に正常範囲内である無症候性キャリア症例は、組織学的異常所見に乏しい。また IFN・核酸アナログのいずれを用いるかにかかわらず、抗ウイルス治療によるセロコンバージョン率が 10%未満と低い²⁴⁶⁻²⁵¹。こ

のため、無症候性キャリアは治療適応とはならない²⁵²⁾。3～6 か月ごとに HBV DNA 量、HBe 抗原、ALT 値を測定して経過観察し、ALT が上昇した時点で治療を検討する^{38, 253-256)}。

HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 以上、かつ ALT 31 U/L 以上の HBe 抗原陽性慢性肝炎は治療対象である。ただし、HBe 抗原陽性慢性肝炎の ALT 上昇時には、自然経過で HBe 抗原が陰性化する可能性が年率 7～16%あるため^{4, 36-38)}、線維化進展例でなく、劇症化の可能性がないと判断されれば、自然経過での HBe 抗原セロコンバージョンを期待して、HBV DNA 量、HBe 抗原、ALT 値を測定しながら 1 年間程度治療を待機することも選択肢である。しかし、HBe 抗原陰性化が得られない場合には肝炎による線維化が進展するおそれがあり^{2, 4, 257)}、これを阻止するため治療を行う。HBe 抗原陽性と HBV DNA 量高値は肝硬変への進展および発癌の独立したリスクであり^{2, 40, 43, 237, 258-260)}、年齢 (40 歳以上) も肝硬変や肝細胞癌への進展リスクである^{2, 43, 96)}。また肝線維化進展を反映する血小板数 15 万/ μ L 未満、あるいは肝細胞癌の家族歴のある症例は発癌リスクが高い^{44, 45)}。したがって、治療開始基準に該当しない症例でもこれらの条件に該当する場合は、より積極的に治療を検討する。オプション検査として肝生検や非侵襲的方法による肝線維化評価を行い、明らかな線維化を認めた場合には治療適応である。

黄疸を伴う急性増悪例や、肝不全の懸念がある症例では、治療待機せずに直ちに治療を開始する。

【Recommendation】

- HBe 抗原陽性の無症候性キャリアは治療対象にはならない (レベル 2b、グレード B)。
- HBe 抗原陽性慢性肝炎の治療対象は、HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 以上、かつ ALT 31 U/L 以上の症例である (レベル 6、グレード B)。
- HBe 抗原陽性慢性肝炎の ALT 上昇時には、線維化進展例でなく、劇症化の可能性がないと判断されれば、1 年間程度治療を待機することも選択肢である。ただし、自然経過で HBe 抗原陰性化が得られなければ、肝炎による線維化の進展を阻止するために治療を行う (レベル 6、グレード B)。
- 治療開始基準に該当しない症例でも発癌リスクの高い症例では、オプション検査として肝生検や非侵襲的方法による肝線維化評価を行い、明らかな線維化を認めた場合には治療適応である (レベル 2b、グレード B)。
- 黄疸を伴う急性増悪例や、肝不全の懸念がある症例では、治療待機せずに直ちに治療を開始する (レベル 2b、グレード B)。

5-2-2. 治療薬の選択

HBe 抗原陽性慢性肝炎では、HBe 抗原の陰性化により肝不全のリスクが減少し、生存期間が延長する^{2, 40, 237, 257-261)}ことから、抗ウイルス治療においてまず目指すべき短期目標は HBe 抗原セロコンバージョンであり、最終的な長期目標は HBs 抗原の陰性化である。

抗ウイルス治療の対象症例のうち初回治療例では、薬剤耐性がなく、期間限定の治療により drug free で持続的な HBe 抗原セロコンバージョンが得られる可能性が比較的高い Peg-IFN の特性を考慮し、原則として Peg-IFN 単独治療を第一に検討する。また従来型 IFN による既治療に反応した症例では、必要に応じて Peg-IFN による再治療を検討する。Peg-IFN 治療を選択する際には、年齢、ウイルス量、その他の治療効果予測因子（表 1 2、表 1 3）を参考にし、正しく治療前の効果予測が困難であることや副作用などのデメリットについても十分に考慮し、患者に十分に説明し同意を得ることが望ましい。

Peg-IFN 48 週治療による HBe 抗原セロコンバージョン率は治療終了後 24 週時点で 24～36%にとどまるが^{8, 20, 21}、HBe 抗原セロコンバージョンを達成した治療反応例では drug free とした後も 77～86%の症例でセロコンバージョンが持続する¹⁴⁻¹⁶。また、治療終了時に HBe 抗原セロコンバージョンが得られない症例でも、1 年後に 14%¹⁵、3 年後に 27%¹⁴、5 年後に 69%¹⁶と、遅れてセロコンバージョンが得られる。HBs 抗原陰性化率は、治療終了後 24 週時点で全体の 2.3～3.0%と低いものの^{8, 20, 21}、HBe 抗原セロコンバージョンが得られた治療反応例に限定すると、治療終了後 3 年で 30%¹⁴、14 年で 64%（従来型 IFN）²⁶²と極めて高率である。

肝線維化が進展し肝硬変に至っている可能性が高い症例では核酸アナログ（ETV、TDF、TAF）が第一選択となる。また Peg-IFN 効果不良例、Peg-IFN 不適応例などでは、長期寛解維持を目的として核酸アナログ（ETV、TDF、TAF）治療を行う。黄疸を伴う急性増悪を来した症例では ETV あるいは TDF 投与後にトランスアミナーゼが上昇することがあるため²⁴³ LAM の投与が推奨される²⁴⁴が、治療期間が長期になる可能性が高い場合には ETV、TDF に変更する²⁴⁵。

ETV では、1 年間の治療で Peg-IFN よりも高率に HBV DNA 陰性化と ALT 正常化が得られ^{9, 28, 191}、さらに 4～5 年の長期継続治療により HBV DNA 陰性化が 94～96%、ALT 正常化が 80～93%と、治療効果が高率に得られる^{10, 17}。HBe 抗原セロコンバージョンは 1 年では 12～22%にとどまり^{9, 10, 23, 24, 191}、Peg-IFN よりも低率であるが、長期継続治療によりセロコンバージョン率は上昇し、2 年時点で HBe 抗原セロコンバージョンが得られていなくても 5 年時点で 23%がセロコンバージョンする¹⁷。国内からの報告では、4 年目のセロコンバージョン率は 38%である¹⁰。一方 HBs 抗原の陰性化率は Peg-IFN よりも低率であり、治療開始 48 週時点で 1.7%⁹、3～5 年の治療で 0.6～5.1%である^{17, 22, 26}。

核酸アナログ治療で HBe 抗原セロコンバージョンを達成し、長期間にわたり HBV DNA 陰性化が維持できた症例においては、核酸アナログ治療中止を検討することも可能である。核酸アナログ治療を中止する際には、先に述べた厚生労働省研究班による基準を参考とするが、本基準に該当する症例は 10%未満と低率である²³⁴。drug free を目的とした Peg-IFN との sequential 療法を検討することも可能であるが、現時点ではエビデンスは確立していない。LAM では、セロコンバージョン後に治療を中止した症例の 50%以上で HBe 抗原が

再出現したが¹³⁶⁾、ETV では73~77%でセロコンバージョンが維持されるという報告もある²⁵⁾。ETV 中止後のデータは少ないため今後のデータの集積が必要である。

HBV DNA 量低値と ALT 高値は、IFN と核酸アナログに共通する治療効果予測因子だが、両因子とも自然経過で変動する。適切な治療開始時期を選択するには、治療要求度に加えてこれらの因子も勘案する。

【Recommendation】

- HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する初回治療では、原則として、HBe 抗原セロコンバージョンを目標とした Peg-IFN 単独治療を第一に検討する（レベル 2b、グレード B）。
- 従来型 IFN による既治療に反応した症例に対する再治療では、Peg-IFN による再治療を検討する（レベル 6、グレード C1）。
- 肝線維化が進展し肝硬変に至っている可能性が高い症例（レベル 1b、グレード A）、Peg-IFN 効果不良例、Peg-IFN 不適応例（レベル 6、グレード B）では、長期寛解維持を目的とした核酸アナログ治療が第一選択である。
- 核酸アナログ製剤を使用する場合には、薬剤耐性獲得のリスクが少ない ETV、TDF、TAF が第一選択薬であり（レベル 2b、グレード A）、特に挙児希望者あるいは妊娠中の女性では TDF が第一選択薬である（レベル 2b、グレード A）。腎機能障害、低 P 血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、ETV あるいは TAF が第一選択薬となる（レベル 1b、グレード A）。
- 黄疸を伴う急性増悪を来した症例では LAM が推奨される（レベル 6、グレード B）。

5-3. HBe 抗原陰性慢性肝炎

5-3-1. 治療開始時期

自然経過あるいは治療により HBe 抗原セロコンバージョンが起こると、約 8 割が HBV DNA 量が持続低値、かつ ALT 値が持続的に正常である、HBe 抗原陰性非活動性キャリアとなる。HBe 抗原陰性の非活動性キャリアは、肝硬変や肝細胞癌への進展リスクが低く長期予後が良好であり^{4, 36, 38, 56, 263-268)}、HBV DNA が陰性化すると年率 1~3%で HBs 抗原も陰性化する²⁶⁹⁾。

しかし当初 HBe 抗原陰性の非活動性キャリアと診断された症例のうち、10~20%は長期経過中に肝炎が再燃するため^{38, 56, 256, 267, 270)}、真の非活動性キャリアと慢性肝炎の厳密な鑑別は困難である。本ガイドラインでは、治療適応のない HBe 抗原セロコンバージョン後の非活動性キャリアを、「抗ウイルス治療がなされていない drug free の状態で、1年以上の観察期間のうち 3 回以上の血液検査で①HBe 抗原が持続陰性、かつ②ALT 値が持続正常（30 U/L 以下）、かつ③HBV DNA 量が 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満、のすべてを満たす症例」と定義したが、画像所見や血小板数などで線維化の進展が疑われる場合には肝生検による精査を行い、治療適応を検討するべきである。

非活動性キャリアと診断した後でも6～12か月ごとの経過観察が必要であり、経過中にALTが上昇すれば治療適応となる。1年間に3回以上測定したALTが40 U/L未満の症例における肝生検所見において中等度以上の肝炎活動性が存在する頻度は、HBV DNA量が2,000～20,000 IU/mL (3.3～4.3 LogIU/mL)であれば7%、HBV DNA量が2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL)未満であれば1.4%であり、中等度以上の肝線維化が存在する頻度はそれぞれ10%と0.7%である⁴¹⁾。したがって、ALTが持続正常でもHBV DNA量が2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL)以上であれば肝生検による評価も選択肢となり、治療の検討も必要である。HBe抗原陰性の慢性肝炎は、間欠的にALTとHBV DNA量の上昇を繰り返すことが多く、自然に寛解する可能性は低い^{257, 271-273)}。HBe抗原陽性の慢性肝炎と比較し高齢で線維化進展例が多いため、より進んだ病期と認識すべきである^{257, 272, 274)}。HBe抗原陰性慢性肝炎においてもHBV DNA量高値、40歳以上、肝細胞癌の家族歴は肝硬変への進展および発癌の独立したリスクであるため^{2, 40, 42, 43, 237, 258-260)}、これらの条件に該当する場合はより積極的に治療を検討する。オプション検査として肝生検や非侵襲的方法による肝線維化評価を行い、明らかな線維化を認めた場合には治療適応とする。

【Recommendation】

- HBe抗原陰性の慢性肝炎は、HBe抗原陽性例と比較し高齢で線維化進展例が多いため、より進んだ病期と認識すべきである（レベル4、グレードB）。
- HBe抗原陰性慢性肝炎における治療対象は、HBe抗原陽性慢性肝炎と同様、HBV DNA量2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL)以上、かつALT 31 U/L以上の症例である（レベル2b、グレードB）。
- 非活動性キャリアの定義に該当する症例でも、画像所見や血小板数などで線維化の進展が疑われる場合、あるいは発癌リスクの高い症例では、肝生検や非侵襲的方法による肝線維化評価を行う。明らかな線維化を認めた場合には治療適応である（レベル2b、グレードB）。
- 非活動性キャリアと診断した後でも6～12か月ごとの経過観察が必要であり、経過中にALTが上昇すれば治療適応となる（レベル2b、グレードB）。

5-3-2. 治療薬の選択

HBe抗原陰性の慢性肝炎においてまず目指すべき治療目標は非活動性キャリアの状態とすることであるが、線維化進展例ではさらにHBV DNAの持続陰性化を目指し、最終的にはHBs抗原陰性化を目標とする。

治療薬としてはHBe抗原陽性症例と同様、まずPeg-IFN治療を考慮する。HBe抗原陰性例に対するPeg-IFN治療では、43～44%の症例でHBV DNA量が低下し、25～28%の症例でHBV DNA量2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL)未満が持続する³¹⁾。しかし、HBV DNAの陰性化は治療終了24週時点で19%²⁷⁾、長期経過でも18～21%にとどまり^{30, 31)}、HBV DNA陰性化維持の割合は核酸アナログに劣る。一方、HBs抗原陰性化率は、治療終了後24週時点では2.8～

4.0%¹⁰⁸、治療終了後3年では8.7~12%^{30, 31)}であり、特に治療反応例のHBV DNA 陰性化例に限定すれば3年で44%³¹⁾、治療終了時のHBs 抗原量が10 IU/mL未満の症例に限定すれば52%と極めて高率である¹²⁸⁾ことが、核酸アナログにはない特長である。このように、HBe 抗原陰性例に対するPeg-IFN 単独治療では、HBV DNA の持続陰性化の達成率は全体として高くはないが、治療反応例では期間限定の治療により drug free やHBs 抗原陰性化を目標とすることができるため、Peg-IFN を第一に検討する。ただし、これらはすべて海外からの報告であり、Peg-IFN によるHBs 抗原の消失に関する国内のデータはない。

一方、HBe 抗原陽性慢性肝炎同様、肝線維化が進展し肝硬変に至っている可能性が高い症例、Peg-IFN 効果不良例、Peg-IFN 不適応例などでは核酸アナログ (ETV、TDF、TAF) が第一選択となる。また黄疸を伴う急性増悪を来した症例ではLAM が推奨される²⁴⁴⁾。

ETV 治療では、HBV DNA 陰性化は治療開始48週時点で90%²⁸⁾、長期経過では100%と極めて高率であり¹⁰⁾、治療前因子にかかわらず確実にHBV DNA 陰性化を達成できる。しかし治療中止後の再燃率が97%と高いため、長期継続治療が基本となる。治療開始48週時点でのHBs 抗原陰性化率は0%と報告されている²⁸⁾。長期継続治療でもHBs 抗原陰性化はまれと考えられているが、LAM を中心とした核酸アナログ治療では9年で6.9%²⁷⁵⁾、ADV では3.8年で5%¹⁷⁶⁾の症例でHBs 抗原が陰性化したとの報告もある。ETV の長期治療成績の報告は極めて少なく、長期治療後のHBs 抗原陰性化率を明らかにするためには今後さらなる知見の集積が必要である。

【Recommendation】

- Peg-IFN 治療は、HBV DNA の持続陰性化の達成率は全体としては高くはないが、治療反応例では高率に drug free やHBs 抗原陰性化が期待できるため、HBe 抗原陰性の慢性肝炎においても治療薬としてはPeg-IFN を第一に検討する (レベル2b、グレードB)。
- 肝線維化が進展し肝硬変に至っている可能性が高い症例 (レベル1b、グレードA)、Peg-IFN 効果不良例、Peg-IFN 不適応例 (レベル6、グレードB) では、長期寛解維持を目的とした核酸アナログ治療が第一選択である。
- 核酸アナログ製剤を使用する場合には、薬剤耐性獲得のリスクが少ない ETV、TDF、TAF が第一選択薬であり (レベル2b、グレードA)、特に挙児希望者あるいは妊娠中の女性ではTDF が第一選択薬である (レベル2b、グレードA)。腎機能障害、低P血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、ETV あるいはTAF が第一選択薬となる (レベル1b、グレードA)。
- 黄疸を伴う急性増悪例ではLAM が推奨される (レベル6、グレードB)。

5-4. 肝硬変

肝硬変は慢性肝炎と比較して慢性肝不全、肝癌への進展リスクが高いため、慢性肝炎よりも積極的な治療介入が必要であり、治療の短期目標もHBV DNA 量低下ではなく陰性化の維

持である。IFN は治療中に肝炎の急性増悪を誘発することがあり、特に非代償性肝硬変では肝不全や重篤な感染症を惹起するリスクがあるため禁忌である^{276, 277}。代償性肝硬変に対する IFN あるいは Peg-IFN 治療の効果は慢性肝炎と同等との報告もあるが^{108, 250, 278}、治療目標が持続的な HBV DNA 陰性化の維持であること、および安全性を考慮して、核酸アナログ (ETV、TDF、TAF) が第一選択薬となる。

5-4-1. 代償性肝硬変

核酸アナログ製剤により HBV 増殖を抑制することで、線維化の進展、および代償性肝硬変から非代償性肝硬変への進展が阻止される。651 例の肝硬変あるいは肝線維化進展例に対して LAM とプラセボを無作為に割り付けた比較試験では、LAM により Child Pugh スコアが増加する症例が減少し (3.4% vs 8.8%)、病期が進行する症例の比率が低下した (7.8% vs 17.7%)²⁷⁹。ETV による長期継続治療は肝線維化を改善し、3 年間の治療により全体では 57%の症例、肝硬変を含む線維化進展例では 85%の症例で線維化が改善し²³、平均 6 年の継続治療では全体では 88%の症例、肝硬変を含む線維化進展例では 100%の症例で線維化が改善した²⁸⁰。すなわち、肝硬変は不可逆的な病態ではなく、核酸アナログを長期継続して投与することで線維化を改善させることが可能となる。

核酸アナログ治療中止後の再燃は肝不全を誘発するリスクがあるため、基本的には生涯にわたり治療を継続する。HBs 抗原が陰性化した場合には治療中止を考慮することも選択肢となるが、中止例の長期予後についての成績はない。組織学的に線維化が改善した症例や、慢性肝炎の治療中止検討基準に該当した症例においても治療中止を考慮することは可能だが、治療中止の可否についての明確なデータはないため推奨できない。

【Recommendation】

- 代償性肝硬変では核酸アナログが第一選択薬となる (レベル 1b、グレード A)。
- 核酸アナログによる長期継続治療は肝硬変においても線維化を改善する (レベル 2b、グレード B)。
- 核酸アナログ治療中止後の再燃は肝不全を誘発するリスクがあるため、生涯にわたる治療継続を基本とする (レベル 5、グレード B)。

5-4-2. 非代償性肝硬変

非代償性肝硬変の治療目標は肝機能改善による肝不全からの離脱である。LAM 治療の肝機能改善効果に関する報告は多いが^{278, 281-283}、現在の第一選択薬である ETV の非代償性肝硬変への治療効果を検討した報告はまだ少ない。

非代償性肝硬変 70 例に ETV を投与した報告では、1 年間の治療効果は HBV DNA 陰性化 89%、HBe 抗原セロコンバージョン 22%、ALT 正常化 76%と代償性肝硬変と同程度であり、アルブミン値が 2.8 g/dL から 3.2 g/dL に上昇、総ビリルビン値が 3.0 mg/dL から 1.9 mg/dL に低下、プロトロンビン時間が 16.3 秒から 13.9 秒に改善した²⁸⁴。結果として、1 年間の治療で 49%の症例で Child Pugh スコアが 2 点以上改善し、治療前平均値 8.1±1.7

が 6.6 ± 2.4 まで低下し、66%の症例が Child class A となった。同様に MELD スコアも 11.1 ± 3.8 から 8.8 ± 2.3 に低下したと報告されている。191 例の非代償性肝硬変を ETV と ADV に無作為に割り付け 96 週間の治療効果を比較した試験では、HBV DNA 陰性化率は ETV のほうが高率で (57% vs 20%)、両群とも 2/3 の症例で Child Pugh スコアの改善ないしは維持が得られた²⁸⁵⁾。このように ETV は非代償性肝硬変の肝機能を改善するが、中止後の再燃を避けるため、生涯にわたる治療継続が推奨される。一方、前者の報告の 1 年生存率は 87%²⁸⁴⁾、後者の報告では 6 か月生存率は 88%であり²⁸⁵⁾、核酸アナログ治療の効果が発現するまでの 3~6 か月の間に肝不全死する症例がある。このような症例の救命には肝移植が必要であることを十分に認識する必要がある²⁸¹⁾。また、MELD スコア 20 以上の非代償性肝硬変において、ETV 治療で乳酸アシドーシスを発症した 5 例の報告があり、うち 1 例は死亡している²⁸⁶⁾。したがって、非代償性肝硬変の治療においては注意深い経過観察が必要である。

【Recommendation】

- 非代償性肝硬変では核酸アナログが第一選択薬となる (レベル 2b、グレード B)。肝機能の改善が期待できるが、中止後の再燃を避けるため、生涯にわたる治療継続を基本とする (レベル 5、グレード B)。
- 非代償性肝硬変に対する核酸アナログ投与による乳酸アシドーシスの報告があるため、注意深い経過観察が必要である (レベル 5、グレード B)。
- IFN は、肝不全や重篤な感染症を惹起するリスクがあるため非代償性肝硬変では禁忌である (レベル 5、グレード B)。

5-5. 抗ウイルス治療による発癌抑止効果

5-5-1. IFN

IFN の発癌に対する効果を検討した研究はすべて従来型 IFN によるものであり、Peg-IFN に関する論文はない。IFN 治療の発癌に対する効果を検討した無作為比較臨床試験は、121 例の HBe 抗原陽性慢性肝炎 (肝硬変は治療例の 10.3%、対照群の 14.7%) を対象とした論文と²⁸⁷⁾、64 例という少数の HBe 抗原陽性慢性肝炎を検討した論文しかない²⁸⁸⁾。前者では発癌率の低下がみられたのに対し (1.5% vs 11.8%、 $p=0.043$)、後者では発癌抑止効果はなく (3.0% vs 6.4%)、得られた結果は異なっている。臨床背景をマッチさせた比較的大規模な 2 つの症例対照研究においても、結果は相反している。HBe 抗原陽性の IFN 治療 233 例と非治療 233 例を 6.8 年間観察した研究では、治療例からの発癌が 2%に対し非治療例からの発癌は 7%であり、IFN 治療例では発癌が有意に少ないことが示された ($p<0.025$)⁹⁶⁾。一方、HBe 抗原陽性の IFN 治療 208 例と非治療 203 例の比較では発癌率に差がなかった (2.9% vs 0%)²⁸⁹⁾。他にも IFN 治療と発癌との関連を検討した論文は多いが²⁹⁰⁻²⁹⁵⁾、いずれもコホート研究であり、IFN による発癌抑止効果の有無について結果が一致していない。これらのコホート研究では、対照群 (非治療例) の発癌率が 0%から 30.8%と

大きく異なり、また肝硬変症例の含まれる率も0%から100%まで多様で、対象症例の臨床背景にかなりの相違がある。このような対象症例の臨床背景の差が、IFNによる発癌抑止効果の相違に関連していると想定される。

IFN治療と発癌との関連のメタ解析はいくつか報告されており、11論文のIFN治療1,006例と非治療1,076例の解析ではIFN治療により発癌リスク比が0.59と有意に抑制されていた²⁹⁶⁾。8論文のメタ解析では、IFN治療例では非治療例と比較し発癌が抑止されるものの（リスク差5.0%）、発癌抑止効果がみられたのはアジア人、非治療例の発癌率が10%以上、HBe抗原陽性例が70%以上含まれる対象症例であるとしている²⁹⁷⁾。肝硬変に対するIFN治療効果を検討した7論文のメタ解析では、1,505例の肝硬変から122例に肝細胞癌の発生がみられ、IFN治療例では非治療例と比較し発癌のリスク差が6.4%であった²⁹⁸⁾。7論文ともIFN治療で発癌が抑制される傾向を示したが、しかし有意差を示したのは3論文のみで、そのうち2論文がアジアでの成績であり、この2論文を除外すると全体の有意差は消失したことから、IFN治療による発癌抑制についての確定的な結論は導き出せないと結論している。12論文のIFN治療1,292例と非治療1,450例とを対象とした報告では、IFN治療により発癌リスク比が0.66と有意に抑制された²⁹⁹⁾。この対象から肝硬変の有無が記載された症例を抽出してサブ解析すると、肝硬変ではIFN治療により発癌が抑制されるが（11.6% vs 21.5%、リスク比0.53、95%CI: 0.36~0.78）、非肝硬変では、発癌率が治療例で0.9%、非治療例で1.1%と低く、有意な差がみられなかった。

このようにIFN治療による発癌抑止効果は対象症例の臨床背景により異なる。発癌リスクの高い肝硬変症例では発癌抑止効果が得られるが、発癌リスクの低い慢性肝炎における発癌抑止効果については結果が一致しておらず、最終的な結論を導くにはさらに大規模な研究が必要と考えられる。さらに、IFN治療の抗ウイルス効果、すなわちHBV DNA陰性化、HBe抗原セロコンバージョンあるいはALT正常化により発癌抑止効果が異なるかどうかを仔細に検討した報告はなく、今後の検討課題である。

【Recommendation】

- IFN治療が発癌を抑止することがメタ解析により示されている（レベル1a、グレードA）。
- しかしIFNの発癌抑止に関する論文は、発癌率、肝硬変の比率などの臨床背景が多様で、治療プロトコールも様々であり、抗ウイルス効果別の発癌抑止効果は検討されておらず、得られる結果も相反している。したがって、IFN治療が発癌を抑止するという明確な結論は導き出せない（レベル2b、グレードB）。

5-5-2. 核酸アナログ製剤

LAM治療の発癌に対する効果を検討した無作為比較臨床試験は、肝硬変・線維化進展例に対する報告²⁷⁹⁾が唯一のものであり、発癌率はLAM非投与群7.4%に対しLAM投与群では3.9%と有意に低率であった。年齢、性別、肝線維化、家族歴、アルブミン値、血小板数を

マッチさせた国内多施設共同による症例対照研究では、377例のLAM治療例の発癌率が年率0.4%だったのに対し、臨床背景をマッチさせた対照群では年率2.5%であり、LAM治療は発癌を抑制していた³⁰⁰⁾。HBe抗原陽性慢性肝炎のLAM治療142例と非治療124例の比較でも、発癌は有意に抑制された(0.7% vs 2.4%)³⁰¹⁾。LAM治療872例とhistorical control群699例を比較したコホート研究では、LAM治療により持続的にウイルス増殖が抑制された肝硬変では発癌が年率0.95%であったのに対し、LAM非投与の肝硬変では年率4.10%、LAM耐性が出現した症例では年率2.18%、LAMで十分にウイルス増殖が抑制できなかった群では年率5.26%であり、LAM治療により持続的にウイルス増殖が抑制されると発癌率が減少することが示され³⁰²⁾、発癌リスクの高い肝硬変では、LAM治療により持続的にウイルス増殖が抑制されると発癌が減少することが明らかになった。

以上はLAM耐性に対するADV投与が行われる以前の成績であるが、HBe抗原陰性のB型慢性肝炎に対してLAM治療を行い、LAM耐性出現例に対してADV投与を行った症例も含めたコホート研究では、発癌率はLAM非投与195例では7.7%であったのに対し、LAM治療201例のうち寛解を維持した92例では1.1%、LAM無効あるいは耐性出現109例では1.8%であった。さらにLAM耐性出現例のうちADV投与79例では発癌率は0%、ADV非投与例では6.7%であり、LAM耐性例でもADV併用により持続的にHBV増殖が抑制されれば、発癌は抑止されていた¹⁰²⁾。上記を含む5論文のメタ解析では、合計2,289例のうちLAM投与群1,267例からの発癌は32例(2.5%)、非投与群1,022例からの発癌は120例(11.7%)であり、LAM投与により発癌リスク比が0.22と抑制され、さらに肝硬変753例のサブ解析ではLAM治療による発癌リスク比は0.17、非肝硬変のサブ解析では発癌リスク比は0.21と有意な抑制効果があった²⁹⁹⁾。

ETV治療の発癌に対する効果は、プロペンシティブスコアで臨床背景をマッチさせたコホート研究で検討されており、5年発癌率が無治療対照群の13.7%に対してETVでは3.7%と有意に減少すること、ETV投与により発癌リスク比が0.37と抑制されること、肝硬変においても発癌が減少することが示された³⁰³⁾。また、最近のコホート研究では、肝硬変症例において、ETV投与群ではhistorical control群に比べて5年発癌率がリスク比0.55と低下していることが報告された³⁰⁴⁾。

【Recommendation】

- LAMおよびETV治療は、発癌を抑止する（レベル1b、グレードA）。

6. その他の病態への対応

6-1. 急性肝炎

B型急性肝炎は自然治癒傾向の強い疾患であり、9割以上の症例が無治療のままHBs抗原陰性、引き続いてHBs抗体陽性となる。このような症例に対して基本的に治療は不要である。経口摂取が不十分な場合には輸液を行う。肝炎の改善を目的に副腎皮質ステロイド薬

やグリチルリチン製剤を投与することは肝炎の遷延化、慢性化につながる可能性があり、慎むべきである³⁰⁵⁾。

急性肝炎重症型（プロトロンビン時間 40%以下）および劇症肝炎（プロトロンビン時間 40%以下かつⅡ度以上の肝性脳症を伴う）の症例に対しては LAM の投与が有効である。Tillmann らの報告によれば、プロトロンビン時間 36%未満の重症肝炎 20 例に LAM を投与することで、18 例（うち 3 例は肝移植実施）を救命できたという³⁰⁶⁾。Yu らは劇症肝炎に対する LAM の効果を検討しており、LAM の投与により救命率を 15.4%から 36.8%に上昇させることができたと報告している³⁰⁷⁾。現時点ではプロトロンビン時間が 40%以下になる前を目安として LAM を投与することが推奨される。LAM は HBs 抗原が陰性化した段階で中止する。

急性肝炎重症型に対する ETV の投与に関しては十分なエビデンスがない。B 型慢性肝炎急性増悪例に対する ETV と LAM の効果を比較した報告では、ETV は LAM と比較して抗ウイルス効果に優れるものの、黄疸を遷延させる可能性が指摘されている²⁴⁴⁾。黄疸を伴う急性肝障害例に対する ETV の投与に際しては注意が必要である。

現在、わが国における B 型急性肝炎の症例の半数以上が HBV ゲノタイプ A の症例である。HBV ゲノタイプ A の症例では B 型急性肝炎の遷延化、慢性化の割合が高いことが判明している³⁰⁸⁻³¹⁰⁾。わが国から HBV ゲノタイプ A の急性肝炎に対する慢性化阻止目的の核酸アナログ投与は有用であると報告されている³¹¹⁾。ただし海外では推奨されていない。

性感染が主たる感染経路である B 型急性肝炎では、HIV 感染症を合併している可能性がある。HIV 感染症の治療に際しては薬剤耐性を避けるために 3 剤以上の抗 HIV 薬が必要である。現在わが国で B 型肝炎に対し使用可能な核酸アナログ製剤のうち LAM には強い抗 HIV 作用が、ADV と ETV には弱い抗 HIV 作用が認められる^{312, 313)}。また TDF にも強い抗 HIV 作用が認められる。したがって B 型急性肝炎の症例に対して核酸アナログ製剤を使用する際には事前に HIV 感染症の合併の有無を確認し、HIV 感染症の治療を単剤で行うことのないように留意する必要がある。十分な HIV 治療を受けていない HBV/HIV 重複感染者に対して ETV を単独投与することによって薬剤耐性 HIV が出現する可能性が示唆されている³¹²⁾。

【Recommendation】

- 急性肝炎重症型ではプロトロンビン時間が 40%以下になる前を目安として LAM を投与することが推奨される。LAM は HBs 抗原が陰性化したら中止する（レベル 3、グレード B）。
- LAM の投与前には HIV 感染症の合併の確認が必要である（レベル 1b、グレード A）。

6-2. 劇症肝炎

6-2-1. 診断・病態

わが国における劇症肝炎の約 40%は HBV によるものである³¹⁴⁾。B 型劇症肝炎の成因は、急性感染（急性肝炎）からの劇症化と、キャリアからの急性増悪に大別される。新たに策定

された急性肝不全の成因分類では、キャリアからの急性増悪はさらに、①無症候性キャリアからの急性増悪（誘因なし）、②非活動性キャリアからの再活性化、③既往感染の再活性化(de novo 肝炎)の3つに分類される^{315, 316)}。

急性感染からの劇症化とキャリアからの急性増悪はその病態、予後が異なっている。前者はウイルスが排除される過程にある肝炎であり、ウイルスの減少とともに肝炎の改善が期待できる。一方、後者は持続感染状態のキャリアにおいてHBVの再増殖が起こって発症する肝炎であり、ウイルス増殖と肝炎が持続する。急性感染例の内科的治療による救命率が、53%と比較的良好であるのに対して、キャリアからの急性増悪は16%と不良である³¹⁴⁾。特に無症候性キャリアおよび既往感染者の再活性化による劇症肝炎は、予後が不良である³¹⁷⁾。

急性感染とキャリアの鑑別は、肝炎発症前後の肝炎ウイルスマーカーを指標にするが、両者の鑑別が困難なこともある。B型劇症肝炎の成因診断では、HBs抗原、HBs抗体、IgM-HBc抗体、HBc抗体、HBV DNA量を測定する。発症前のHBs抗原の有無および経過中のHBs抗体の陽性化により、急性感染とキャリアの急性増悪を鑑別する。これらの指標が不明の場合、発症時のIgM-HBc抗体価およびHBc抗体価を参考にする。一般に急性感染では、IgM-HBc抗体が陽性で高力価であり、HBc抗体は低力価である。キャリアでは、IgM-HBc抗体は低力価、HBc抗体は高力価となる。現在IgM-HBc抗体は、主にCLIA法で測定されており、急性感染とキャリアの急性増悪の鑑別の抗体価は10.0とされる³¹⁸⁾。HBc抗体もCLIA法で測定されることが多くなっているが、以前のRIA法またはEIA法の200倍希釈で鑑別する方法に比べ、両者の鑑別は困難となっている。肝炎発症前あるいは発症時に免疫抑制・化学療法を受けている場合には、HBV再活性化を疑う必要がある。

劇症肝炎に関連する様々なHBV変異が報告されており、HBVゲノタイプ、プレコア変異、コアプロモーター変異も測定するのが望ましい。急性感染による劇症肝炎ではゲノタイプB1/Bjが多く⁵⁾、コアプロモーター(A1762T/G1764A)またはプレコア(G1896A/G1899A)変異が高頻度であることが示されている^{5, 66, 319-322)}。また、preS2変異株やS抗原変異株と劇症肝炎との関連性も報告されている³²³⁻³²⁵⁾。一方、キャリアからの急性増悪では、劇症化に関連する特異的な変異はみられていない。

【Recommendation】

- 劇症肝炎では、HBs抗原、HBs抗体、IgM-HBc抗体、HBc抗体、HBV DNA量を測定し、成因の鑑別診断を行う。HBVゲノタイプ、プレコア変異、コアプロモーター変異も測定するのが望ましい(レベル3、グレードA)。

6-2-2. 治療方針

B型急性肝炎は、一般に自然軽快する疾患であり、治療は不要である。一方、重症肝炎や劇症化が危惧される場合に核酸アナログが適応となるが、その明確な基準は示されていない。AASLDガイドラインでは、遷延する重症肝炎(プロトロンビン時間の延長と高ビリル

ビン血症が4週以上持続)を治療対象としている³²⁶⁾。重要なことは、HBVによる劇症肝炎が疑われたら、急性感染からの劇症化なのか、キャリアからの急性増悪なのかにかかわらず、核酸アナログによる抗ウイルス治療を速やかに開始することである。劇症肝炎と診断されてから核酸アナログによる治療を開始しても、抗ウイルス効果発現までに時間を要し、必ずしも予後の改善は得られないことから、劇症化する前に抗ウイルス治療を開始することが必要である。劇症肝炎に対しては、成因に対する治療のみならず、肝底護療法、人工肝補助、全身管理および合併症予防の集学的治療を実施する。また、B型劇症肝炎における内科的治療の予後は不良であることから、速やかに肝移植の適応を考慮する必要がある。

6-2-3. 核酸アナログ

重症肝炎(ビリルビン値10mg/dL以上、PT-INR 1.4~1.6)に対するLAM投与の有無による無作為比較臨床試験では、LAMの早期投与により肝不全の頻度や死亡率の有意な低下が報告されている³⁰⁷⁾。PT-INR 2.0以上の劇症肝炎、重症肝炎を対象にしたLAMの後ろ向き検討では、投与群の82.4%(14/17)が回復し6か月以内にHBs抗原が消失したのに対し、対照とした過去のLAM非投与群の救命率は20%(4/20)であり、両群間に有意差($p<0.001$)がみられている³⁰⁶⁾。その他にも劇症肝炎に対するLAMの早期投与の有効性を示す報告があるが、LAMによる副作用など安全性の問題は報告されていない^{327, 328)}。核酸アナログの投与中止に関する基準は明確にされていないが、HBs抗原の陰性化が中止の目安となる。無症候性キャリアからの急性増悪に対しては、核酸アナログを投与することが基本である。劇症肝炎発症時には既にウイルスは高増殖状態にあり、その段階で核酸アナログ投与を開始しても治療効果は不良であることから、重症化、劇症化する前に核酸アナログの投与を開始する必要がある。厚生労働省研究班による「LAMの有効性に関するprospective study」では、症例数は少ないものの、無症候性キャリアからの急性増悪においてプロトロンビン時間40%以下でLAMが投与された症例の71%(5/7)が死亡したのに対し、プロトロンビン時間60%以上で投与された症例は全例救命されていた。したがって、無症候性キャリアの急性増悪の場合、プロトロンビン時間が60%を下回る前に速やかに核酸アナログを投与することが推奨される³²⁹⁾。一方、慢性肝炎の急性増悪の場合は、総ビリルビン値が5mg/dLを超える前に核酸アナログを投与するのが望ましい³²⁹⁾。無症候性キャリアからの急性増悪の場合の核酸アナログ治療の中止基準は慢性肝炎に準ずるものとなる。肝移植適応例においても、核酸アナログの早期治療は肝移植後のHBV再発予防に有効である。HBVによる急性肝不全に対する肝移植の場合、慢性肝疾患に比べ移植後のHBs抗原陽性化率は低いとされるが、移植後の再発の有無を予測することは困難である。現在、HBs抗原陽性レシピエントでは移植前に核酸アナログ治療を開始し、術中から高力価HBs抗体含有免疫グロブリン(hepatitis B immunoglobulin; HBIG)を投与し、術後に核酸アナログとHBIGを併用することが標準的な再発予防法となっている^{330, 331)}。

核酸アナログ製剤に関しては、LAMによる急性肝不全の抑止効果が多数報告されている^{306, 307, 327, 332}。わが国では、LAM、ADVに続き2006年からはETVの使用が可能となっている。エビデンスは少ないものの、ETVやTDFでも同様に急性肝不全の抑止効果が示唆されている³³³⁻³³⁵。黄疸を伴うような急性肝障害においては、ETV投与後にトランスアミナーゼが上昇することがあり、注意が必要である。ADVは抗ウイルス効果が弱く腎毒性があるため、使用は推奨されない。また、TDFにも潜在的な腎毒性が報告されており、使用する際は注意が必要である。

6-2-4. IFN

わが国では、キャリアからの発症例が多いことから、B型劇症肝炎に対してIFN治療が核酸アナログと併用して行われることがある³³⁶。しかし、劇症肝炎におけるIFN治療の有用性を明らかにしたエビデンスは少ない^{337, 338}。また、IFN治療では肝障害の増悪や骨髄抑制などの副作用の発現に注意が必要である。IFNを投与する場合は、低用量で使用する、あるいは出血傾向を避けるために静注製剤であるIFN β を使用するなどの慎重な対応が必要である。キャリアからの発症の場合、持続する肝炎を速やかに鎮静化させる必要があり、抗ウイルス治療とともに副腎皮質ステロイド薬が用いられる。B型劇症肝炎に対してステロイドのパルス療法と核酸アナログを併用することの有用性については、現在厚生労働省研究班で臨床研究が進められている。

【Recommendation】

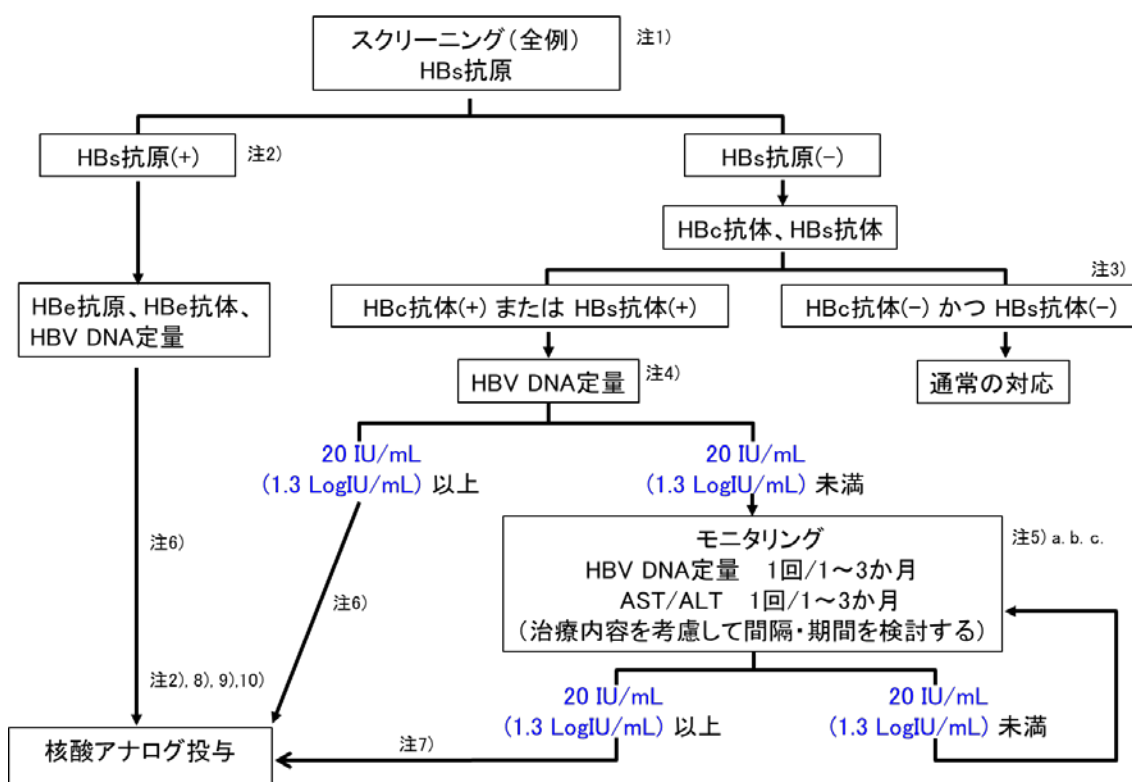
- B型劇症肝炎では、急性感染かキャリアの急性増悪かにかかわらず、可及的速やかに核酸アナログによる抗ウイルス治療を開始する(レベル3、グレードA)。
- 劇症化が予知される急性肝炎ではプロトロンビン時間が40%以下になる前、キャリアの急性増悪例ではプロトロンビン時間が60%以下になる前を目安として、速やかに核酸アナログを投与する(レベル3、グレードB)。
- IFNは、核酸アナログとの併用で投与することも可能である。ただし、投与中は、肝障害の増悪や血球減少に十分な注意が必要である(レベル5、グレードC)。

6-3. HBV再活性化

HBV感染患者において免疫抑制・化学療法などによりHBVが再増殖することをHBV再活性化と称する。HBV再活性化は、キャリアからの再活性化と既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性)からの再活性化に分類される。既往感染者からの再活性化による肝炎は、「de novo B型肝炎」と称される。HBV再活性化による肝炎は重症化しやすいだけでなく、肝炎の発症により原疾患の治療を困難にさせるため、発症そのものを阻止することが最も重要である。強力な免疫抑制・化学療法を行う際の基本的なHBV再活性化対策は、厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)」^{339, 340}に基づいた本ガイドラインに準拠する(図8)。リツキシマブを併用した悪性リンパ腫治療中のHBV再活性化に関しては、厚生労働省研究班において

多施設共同前向き臨床研究の最終報告が公表され、本ガイドラインの妥当性が証明された³⁴¹⁾。リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化に対しては、厚生労働省研究班「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」班により研究成果が報告されている³⁴²⁾。また、日本リウマチ学会からは、2011年に「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」がなされ、本ガイドラインの改訂および各種の研究成果を受けて、2014年に第4版改訂版が公表された³⁴³⁾。

図8 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs

抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性(HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性)例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。

注 5)

a. リツキシマブ(±ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植: 既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 か月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合: 頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1~3 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法: HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。なお、6 か月以降は 3 か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度 HBs 抗原測定(感度 0.005 IU/mL)で代用することを考慮する。

注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ことに、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA 量が 20 IU/ml(1.3 LogIU/ml)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/ml 未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性(低値陽性)の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/ml 以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注 8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ない ETV、TDF、TAF の使用を推奨する。

注 9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時に HBs 抗原陽性だった症例では、B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中に ALT(GPT)が正常化していること(ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。(4)HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 か月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA 量が 20 IU/mL(1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

2017 年 5 月現在、添付文書上に B 型肝炎ウイルスの再活性化について注意喚起されている薬剤は表 2 5 のとおりである。ただし、新規薬剤に関する HBV 再活性化に関する情報は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)による副作用情報 (http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html) などを参考とすること。

**表25 添付文書上 B 型肝炎ウイルス再活性化について注意喚起のある薬剤
(2017 年 5 月現在)**

薬効分類	一般名	商品名
免疫抑制薬	アザチオプリン	アザニン錠 50mg
		イムラン錠 50mg
	エベロリムス	サーティカン錠 0.25mg、0.5mg、0.75mg
	シクロスポリン	サンディミュン点滴静注用 250mg
		ネオーラル内用液 10%
		ネオーラルカプセル 10mg、25mg
	タクロリムス水和物	グラセプターカプセル 0.5mg、1mg、5mg
		プログラフカプセル 0.5mg、1mg、5mg
		プログラフ顆粒 0.2mg、1mg
		プログラフ注射液 2mg、5mg
	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル 250
	ミゾリビン	ブレディニン錠 25、50
	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
	グスペリムス塩酸塩	スパニジン点滴静注用 100mg
	バシリキシマブ (遺伝子組換え)	シムレクト静注用 20mg
		シムレクト小児用静注用 10mg

副腎皮質 ステロイド薬	コルチゾン酢酸エステル	コートン錠 25mg
	デキサメタゾン	デカドロン錠 0.5mg
		レナデックス錠 4mg
		デカドロンエリキシル 0.01%
	デキサメタゾンパルミチン酸エステル	リメタゾン静注 2.5mg
	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デカドロン注射液 1.65mg、6.6mg
		デキサート注射液 1.65mg
	トリアムシノロン	レダコート錠 4mg
	トリアムシノロンアセトニド	ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL
		ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL
	フルドロコルチゾン酢酸エステル	フロリネフ錠 0.1mg
	プレドニゾロン	プレドニゾロン錠 1mg、5mg
		プレドニゾロン散 0.1%
	プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム	プレドネマ注腸 20mg
	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	水溶性プレドニン 10mg、20mg
	ベタメタゾン	リンデロン錠 0.5mg
		リンデロン散 0.1%
		リンデロンシロップ 0.01%
	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	リンデロン注 2mg (0.4%)、4mg (0.4%)
		ステロネマ注腸 1.5mg、3mg
	ベタメタゾン・ <i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩	セレスタミン配合錠
		セレスタミン配合シロップ
	ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	リンデロン懸濁注
ヒドロコルチゾン	コートリル錠 10mg	
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・コーテフ注射用 100mg	
ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム	水溶性ハイドロコートン注射液 100mg	
メチルプレドニゾロン	メドロール錠 2mg、4mg	
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用 125mg、500mg	
メチルプレドニゾロン酢酸エステル	デポ・メドロール水懸注 20mg、40mg	
抗腫瘍薬	エベロリムス	アフィニトール錠 5mg

	オフアツムマブ (遺伝子組換え)	アーゼラ点滴静注液 100mg、1000mg
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	ティーエスワン配合カプセル T20、T25 ティーエスワン配合顆粒 T20、T25
	テムシロリムス	トーリセル点滴静注液 25mg
	テモゾロミド	テモダールカプセル 20mg、100mg テモダール点滴静注用 100mg
	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ錠 10mg フルダラ静注用 50mg
	バンダムスチン塩酸塩	トレアキシ点点滴静注用 100mg
	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用 3mg
	メトトレキサート	メソトレキセート錠 2.5mg メソトレキセート点滴静注液 200mg 注射用メソトレキセート 5mg、50mg
	モガムリズマブ (遺伝子組換え)	ポテリジオ点滴静注 20mg
	リツキシマブ (遺伝子組換え)	リツキサン注 10mg/mL (100mg/10mL)
	シロリムス	ラパリムス錠 1mg
	アレムツズマブ	マブキャンパス点滴静注 30mg
	ルキシロチニブリン酸塩	ジャカビ錠 5mg
	イブルチニブ	イムブルピカカプセル 140mg
	パノビノスタット乳酸塩	ファリーダックカプセル 10mg、15mg
	イマチニブメシル酸塩	グリベック錠 100mg
	ニロチニブ塩酸塩水和物	タシグナカプセル 150mg、200mg
	ダサチニブ水和物	スプリセル錠 20mg、50mg
	ボスチニブ水和物	ボシュリフ錠 100mg
	ボナチニブ塩酸塩	アイクルシグ錠 15mg
	フォロデシン塩酸塩	ムンデシンカプセル 100mg
	レナリドミド水和物	レブラミドカプセル 2.5mg、5mg
抗リウマチ薬	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL、40mg シリンジ 0.8mL
	アバタセプト (遺伝子組換え)	オレンシア点滴静注用 250mg
	レフルノミド	アラバ錠 10mg、20mg、100mg
	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	レミケード点滴静注用 100
	エタネルセプト (遺伝子組換え)	エンブレル皮下注用 10mg、25mg
	ゴリムマブ (遺伝子組換え)	シンポニー皮下注 50mg シリンジ
	セルトリズマブペゴル (遺伝子組換え)	シムジア皮下注 200mg シリンジ

	トファシチニブクエン酸塩	ゼルヤンツ錠 5mg
	トリシズマブ（遺伝子組換え）	アクテムラ点滴静注用 80mg、200mg、400mg アクテムラ皮下注 162mg シリンジ
	メトトレキサート	リウマトレックスカプセル 2mg
抗ウイルス剤	テラプレビル	テラビック錠 250mg
	シメプレビルナトリウム	ソブリアードカプセル 100mg
	ダクラタスビル塩酸塩	ダクルインザ錠 60mg
	アスナプレビル	スンベプラカプセル 100mg
	ソホスブビル	ソバルディ錠 400mg
	レジバスビル/ソホスブビル	ハーボニー配合錠
	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル	ヴィキラックス配合錠
	エルバスビル	エレルサ錠 50mg
	グラゾプレビル水和物	グラジナ錠 50mg
	ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩	ジメンシー配合錠

6-3-1. HBV 再活性化のリスク

HBV 再活性化のリスクは、主にウイルスの感染状態と免疫抑制の程度に規定される。ウイルスの感染状態では、慢性活動性肝炎、非活動性キャリア、既往感染者に分類される。HBV 再活性化のリスクはこの順に高い。免疫寛容期にある無症候性キャリアについては、HBV がさらに活性化される頻度や、この活性化を核酸アナログ投与で予防することについてのエビデンスはない。免疫抑制・化学療法の内容により HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化のリスクは異なるが、その頻度は十分明らかにはなっていない。リツキシマブを含むような強力な免疫抑制・化学療法を行う際は、非活動性キャリアを含めた HBs 抗原陽性例および既往感染者からの再活性化にも十分注意する必要がある。通常の免疫抑制・化学療法を行う際は、主に非活動性キャリアを含めた HBs 抗原陽性例からの再活性化が問題となるが、HBV DNA 量が 20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 未満であった既往感染者に対するステロイド単剤投与や固形癌に対する通常の化学療法でも HBV 再活性化が生じたと報告されており³⁴²⁾、既往感染者でも注意が必要である。HBs 抗原陽性例では、HBe 抗原陽性、HBV DNA 量が高値であることが再活性化のリスク因子となる。既往感染者の多くは、HBc 抗体、HBs 抗体いずれも陽性であるが、HBc 抗体または HBs 抗体の単独陽性者も存在する。HBs 抗体は、再活性化に抑止的に作用することもあるが、HBs 抗体単独陽性例でも再活性化が起こり得る^{341, 344-346)}。ただし、HBs 抗体価 100 mIU/mL 以上の場合、HBV 再活性化のリスクは有意に低い³⁴¹⁾。

なお、HB ワクチン接種で HBs 抗体陽性となった場合、その後の HBV への曝露により肝炎を発症することはまれであるが、HBs 抗体価が低下した際には HBV への曝露後に HBV DNA が陽性となることがある³⁴⁷⁾。このような状態はオカルト HBV 感染と称され、免疫抑制状態において HBV 再活性化を引き起こすことがある³⁴⁸⁾。現在のところ、HB ワクチン接種後 HBs 抗体が陰転化した場合の HB ワクチン追加接種は推奨されていないが、HB ワクチン接種数年後に HBs 抗体価が低下し、急性肝炎 (ALT 3,510 U/L) を発症した症例³⁴⁹⁾や急性肝炎発症 (ALT 211 U/L) からキャリア化した症例³⁵⁰⁾も報告されており、HBs 抗体価 10 mIU/mL 未満に低下した場合には HB ワクチンを追加接種することも選択肢となる。

HBV 再活性化はしばしば肝炎を伴うが、一過性の肝炎から致死的な重症肝炎まで、その経過は多様である。再活性化による肝炎は、免疫抑制・化学療法を継続している場合だけでなく、治療を中断または中止した後でも発症する。特にステロイドやメトトレキサートは投与中止後に再活性化による重症肝炎を来すことが報告されている³⁵¹⁻³⁵⁴⁾。また、免疫抑制状態下で、ウイルスの増殖力が強い場合、fibrosing cholestatic hepatitis (FCH) のような病態を呈することもある^{355, 356)}。

6-3-2. スクリーニング (図 7)

免疫抑制・化学療法を施行する際は、肝機能異常の有無にかかわらず HBV 感染をスクリーニングする必要がある。治療開始前には、全例において HBs 抗原を測定する。HBs 抗原陽性の場合には、HBe 抗原、HBe 抗体、HBV DNA 量を測定する。HBV DNA の定量にはリアルタイム PCR 法を用いる。HBs 抗原陰性の場合には、HBe 抗体、HBs 抗体を測定する。HBe 抗体または HBs 抗体陽性であれば、既往感染者と診断する。ただし、HB ワクチン接種による HBs 抗体単独陽性例は除外する。既往感染者に対しては、次に HBV DNA 量を測定する。HBs 抗原、HBe 抗体、HBs 抗体いずれの検査方法ともに、CLIA 法や CLEIA 法など高感度の測定系を用いる。HBV 感染が明らかであれば、過去の肝炎歴を聴取し、腹部超音波検査などで慢性肝疾患のスクリーニングを行う。また、HBV DNA 陽性例では、HBV ゲノタイプ、プレコア変異、コアプロモーター変異を測定するのが望ましい。

【Recommendation】

- HBV 再活性化のリスクを有する免疫抑制・化学療法を行うすべての患者に、治療前に HBV 感染をスクリーニングする (レベル 1b、グレード A)。
- HBV 感染のスクリーニングは、HBs 抗原検査、HBe 抗体および HBs 抗体検査、HBV DNA 定量検査を感度の高い測定法で系統的に実施する (レベル 1b、グレード A)。

6-3-3. 基本的な HBV 再活性化対策

慢性活動性肝炎患者に HBV 再活性化の可能性のある免疫抑制・化学療法を行う際は、核酸アナログ製剤による治療を可能な限り先行させる。抗ウイルス治療下の慢性肝炎における免疫抑制療法は安全とされている³⁵⁷⁾。HBs 抗原陽性の非活動性キャリアに再活性化の可能性のある免疫抑制・化学療法を行う際は、治療開始前速やかに核酸アナログ製剤を予防的

に投与する(prophylaxis)。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。既往感染者のうち、治療開始前のスクリーニング検査においてHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上の場合、非活動性キャリアと同様に治療開始前に核酸アナログ製剤を予防的に投与する(prophylaxis)。既往感染者のうち、治療開始前のスクリーニング検査においてHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)未満の場合、免疫抑制・化学療法中および治療終了後、HBV DNA量を定期的にモニタリングする。モニタリング中、HBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログを投与する(preemptive therapy)。モニタリングの間隔は1~3か月ごとを目安とするが、免疫抑制・化学療法の内容を考慮して間隔および期間を検討する。

厚生労働省研究班の調査では、既往感染者において、治療開始前のHBV DNA量(リアルタイムPCR法)が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)未満で増幅反応シグナルが検出された症例、および治療中のHBV DNAモニタリングで、20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)未満で増幅反応シグナルが検出されるようになった症例では、その後必ずしもHBV DNA量の上昇がみられなかった例もあることから、HBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で再活性化と診断し、核酸アナログの投与を開始するのが妥当と考えられる³⁴²⁾。

HBVキャリアに対する化学療法前のLAMの予防投与の有用性は、前向き研究でも明らかにされている³⁵⁸⁻³⁶¹⁾。エビデンスは少ないものの、ETV、TDFの予防投与の有用性が報告されている³⁶²⁻³⁶⁴⁾。LAMはgenetic barrierが低く、ウイルス増殖力が強い場合や、投与期間が長期になる場合は耐性変異が生じやすいため、現時点ではETV、TDF、TAFの使用が推奨される。

核酸アナログ投与終了の基準は、HBs抗原陽性例においては核酸アナログ製剤の中止基準に準ずる。HBc抗体またはHBs抗体陽性例に対する投与では、治療終了後少なくとも12か月間は投与を継続し、この期間中にALTの持続正常化とHBV DNA量の持続陰性化、さらにHBs抗原およびHBコア関連抗原の持続陰性化を確認した上で、投与中止を検討することが望ましい。ただし投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めた厳重な経過観察を行う。

【Recommendation】

- HBs抗原陽性の非活動性キャリア、および治療開始前のスクリーニング検査においてHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上の既往感染者に、再活性化の可能性のある免疫抑制・化学療法を行う際は、速やかに核酸アナログの投与を開始する(レベル1b、グレードA)。
- 治療開始前のスクリーニング検査においてHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)未満の既往感染者に対しては、治療中および治療終了後にHBV DNA量のモニタリン

グを行い、HBV DNA 量が 20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上となった時点で核酸アナログの投与を開始する(レベル 2a、グレード A)。

- 核酸アナログは ETV、TDF、TAF を推奨する(レベル 3、グレード A)。
- 核酸アナログの中止基準は、HBs 抗原陽性例に対する投与では核酸アナログの投与終了基準に準ずる。既往感染者に対する投与では免疫抑制・化学療法終了後も少なくとも 12 か月間は投与を継続し、この継続期間中に ALT の持続正常化と HBV DNA の持続陰性化がみられる場合は投与終了を検討する(レベル 5、グレード B)。
- 核酸アナログ投与終了後も少なくとも 12 か月間は HBV DNA モニタリングを含めた経過観察を行う。経過観察中に HBV DNA 量が 20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する(レベル 5、グレード B)。

6-3-4. 肝移植

肝移植においては、HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける再活性化が問題となる。HBIG 予防投与を行っていなかった時代の報告では、HBc 抗体陽性ドナーから肝移植を受けたレシピエント 16 例中の 15 例で HBV 再活性化がみられ、1 例は FCH のため死亡している³⁶⁵⁾。HBc 抗体陽性者をドナーとして選択しないことが望ましいが、やむを得ず HBc 抗体陽性者から移植する場合には移植後の HBV 再活性化対策が必要である。レシピエントに術中より HBIG を投与し、移植後にも HBs 抗体価を維持することも対応法の一つである。また、移植後のレシピエントへの核酸アナログ投与または核酸アナログと HBIG の併用も有用とされる^{366, 367)}。HBV 再活性化後早期の核酸アナログ投与も有効であることが報告されている³⁶⁸⁾。

6-3-5. その他の臓器移植

HBs 抗原陽性者に対する腎移植をはじめとする臓器移植では、移植後の HBV 再活性化が高頻度(50~94%)にみられる³⁶⁹⁻³⁷²⁾。再活性化後の B 型慢性肝炎は急速に肝硬変まで進展し、死亡の原因となる。HBs 抗原陽性者および HBV DNA 陽性者では、移植前より核酸アナログの予防投与が推奨される。

6-3-6. 造血幹細胞移植

HBs 抗原陽性者における造血幹細胞移植後の HBV 再活性化は 50%以上と高率である³⁷³⁾。また、既往感染者での再活性化も 14~20%の頻度でみられる^{374, 375)}。自家末梢血幹細胞移植に比べ、同種末梢血幹細胞移植では再活性化のリスクが高い。後者では、移植片対宿主病(graft-versus-host disease ; GVHD)に対して長期間にわたりステロイドや免疫抑制薬が使用されるためと考えられている。造血幹細胞移植における既往感染者での HBV 再活性化の特徴は、GVHD に対する免疫抑制の影響や、免疫再構築の遅延などにより、HBV 再活性化が遅れることである^{376, 377)}。移植後から HBs 抗原の陽転化までの期間は、中央値 19 か月(6~52 か月)と長く³⁷⁸⁾、移植後は長期間の HBV DNA モニタリングが必要である。

6-3-7. リツキシマブを含む化学療法

血液悪性腫瘍に対するリツキシマブまたはフルダラビンを使用する化学療法では、HBV 再活性化のリスクが高く、キャリアでは20～50%、既往感染者では12～23%程度とされる^{345, 379)}。HBV DNA モニタリングによる日本および台湾における前向き研究では、既往感染者における再活性化リスクは約10%と報告されている^{380, 381)}。また、リツキシマブとステロイド併用療法による再活性化は、劇症化率が高く、劇症化した場合の死亡率も高い^{317, 382)}。台湾のグループはリツキシマブ併用化学療法を行った悪性リンパ腫症例を対象とした、月1回のHBV DNA モニタリングによる多施設共同前向き臨床研究の結果を報告した³⁸³⁾。HBV DNA 量のカットオフは3.0 log copies/mLで、HBV 再活性化の定義はベースラインから10倍以上のHBV DNA 量の上昇とした。その結果、11.3% (17例) でHBV 再活性化を認め、うち10例で肝障害(ALT 100 U/L以上)を認めた。そのうち4例では、HBV 再活性化に関連する重篤な肝障害(基準値上限の10倍以上のALT上昇)を発症した。HBV 再活性化例は、劇症肝炎には至らず、死亡例は認めなかったが、再活性化しなかった症例と比較して生存割合およびリンパ腫無増悪生存割合は低かった。

一方、わが国では厚生労働省研究班によるリツキシマブ+ステロイド併用化学療法を行った悪性リンパ腫症例を対象とした、治療中のHBV DNA モニタリングの有用性を検証するための多施設共同臨床研究の最終報告が公表され、本ガイドラインの妥当性が証明された³⁴¹⁾。HBV DNA 定量検査のカットオフは1.8 log copies/mL(11 IU/mL)とし、カットオフ以上(シグナル検出感度以上)をHBV 再活性化と定義し核酸アナログ投与が開始された。評価対象269例中21例のHBV 再活性化を確認したが、HBV 再活性化による肝炎発症は1例も認めなかった。

これらの結果は、より高感度なHBV DNA モニタリングかつHBV DNA が定量された時点における速やかな核酸アナログの投与が必要であることを強く示唆しており、現在の本ガイドラインによるHBV 再活性化対策の妥当性を支持するものであった。

6-3-8. 通常の化学療法

通常の化学療法では、非活動性キャリアからのHBV 再活性化の頻度は比較的高いものの、既往感染者からの再活性化は1～3%程度である^{358, 384, 385)}。化学療法の内容としては、ステロイドやアンスロサイクリン系抗腫瘍薬を含む化学療法で再活性化が比較的多くみられる^{378, 386, 387)}。厚生労働省研究班による前向き研究の報告では、固形癌に対する通常の化学療法による既往感染者からの再活性化(HBV DNA 量 2.1 log copies/mL(20 IU/mL)以上)がみられたのは、36例中1例であった。1例のHBV DNA 量は2.4 log copies/mLで、直ちにETVが投与され、肝炎発症はみられなかった。また、リツキシマブ以外の血液悪性疾患に対する化学療法では、3か月間のモニタリングで肝炎発症例が1例報告されている³⁴²⁾。固形癌に対する通常の化学療法におけるHBV DNA 量のモニタリングは1～3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては、より慎重な対応が望ましい。化学療法中に再活性化がみられた場合には、免疫抑制作用のある

抗腫瘍薬の投与を直ちに中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

6-3-9. リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法

リウマチ性疾患や膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法の特徴は、メトトレキサートや副腎皮質ステロイド薬をはじめとする複数の免疫抑制薬を長期間にわたり使用することである。HBV 再活性化の可能性のある免疫抑制薬としては、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル）、免疫抑制作用を有する抗リウマチ薬（メトトレキサート、タクロリムス、レフルノミド、ミゾリビンなど）、抗 TNF- α 抗体薬をはじめとするすべての生物学的製剤などが挙げられる^{388, 389}。厚生労働省研究班による前向き研究の報告では、リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法による既往感染者からの HBV 再活性化 (HBV DNA 量 $2.1 \log \text{ copies/mL}$ (20 IU/mL) 以上) が 121 例中 6 例 (2 例は治療開始前 HBV DNA 量 $<2.1 \log \text{ copies/mL}$ (20 IU/mL) シグナル検出、4 例は HBV DNA 量 $<2.1 \log \text{ copies/mL}$ (20 IU/mL) シグナル未検出) にみられたが、再活性化の時期はいずれも治療開始後 6 か月以内であった³⁴²。したがって、免疫抑制療法開始後および治療内容の変更後少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。6 か月後以降のモニタリングに関するエビデンスは十分でなく、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。免疫抑制療法中に再活性化がみられた場合には、免疫抑制薬の投与を直ちに中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

なお、リウマチ性疾患・膠原病では免疫抑制療法を継続している限り免疫抑制状態にあり、HBV DNA 量が上昇しても肝炎は起こりにくいことが報告されている³⁹⁰⁻³⁹²。また、単施設の前向き研究ではあるが、関節リウマチにおける HBV 既往感染例に対して、3 年間前向きに HBV DNA 量と高感度 HBs 抗原 (感度 0.005 IU/mL) を同時に 3 か月に 1 回測定した結果、高感度 HBs 抗原測定が HBV 再活性化のモニタリングに有用であることが示唆されている³⁹³。現在、並行して多施設前向き研究も進行中であるが、これまで肝炎発症の報告はない。実際に、安価で簡便であり、迅速測定が可能な高感度 HBs 抗原検査が導入できれば、HBV DNA 量測定に比べて効率的なモニタリングが実現可能となることが期待される。したがって、リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法に対しては、HBV 再活性化の頻度が低い 6 か月以降は、3 か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度 HBs 抗原測定 (感度 0.005 IU/mL) で代用することを考慮する。なお、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて、 1 IU/mL 未満陽性 (低値陽性) の場合は、HBV DNA 量を追加測定して 20 IU/mL 以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。

6-3-10. 新規分子標的治療薬

新規の分子標的治療薬に関しては、再活性化のリスクに関するエビデンスは十分でないが、いくつかの分子標的治療薬により、HBV 再活性化による肝炎が報告されている³⁹⁴⁻³⁹⁷。

特に、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬には十分注意を要し、慎重な対応が望ましい。

【Recommendation】

- 造血幹細胞移植およびリツキシマブ、ステロイド、フルダラビンをを用いる化学療法では、治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNA量を月1回モニタリングする(レベル4、グレードA)。
- リツキシマブ以外の血液悪性疾患に対する化学療法、および固形癌に対する通常の化学療法においては、1~3か月ごとのHBV DNA量のモニタリングを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する(レベル4、グレードB)。
- リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更・中止後少なくとも6か月間は月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。6か月以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する(レベル4、グレードB)。なお、6か月以降は、少なくとも3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度0.005 IU/mL)で代用することを考慮する(レベル2a、グレードC1)。
- 化学療法・免疫抑制療法中にHBV再活性化がみられた場合には、免疫抑制作用のある抗腫瘍薬や免疫抑制薬の投与を直ちに中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい(レベル5、グレードC)。

6-3-11. C型肝炎に対する抗ウイルス治療

HBVとHCVの重複感染例、あるいは現時点におけるHBV感染がないHBV既往感染例におけるHCV感染に対して、HCVに対する抗ウイルス治療を単独で行うと、HBVの再活性化および重症肝炎が起こる可能性があり、厳重な注意が必要である。Peg-IFN+リバビリン併用療法を行うと、HBVの再活性化が約3割の症例で起こることが報告されている^{398, 399}。IFNフリーのDAA combinationでは、海外からソホスブビル/シメプレビル併用療法やソホスブビル/レジパスビル併用療法の施行例において、IFN同様、HCV排除後にHBVの再活性化およびそれに伴う重症肝炎が生じたと報告されており、症例の中にはHBV既往感染例も含まれている^{400, 401}。また国内でも、HBs抗原陽性のHBV共感染例に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法開始後、HCV-RNA量が低下する一方でHBV再活性化が生じたという事例が生じており⁴⁰²、死亡例も報告されている⁴⁰³。こうした症例ではHCV感染がHBVの増殖を抑えていたものと考えられる。

したがって、HBV/HCV共感染例、あるいはHBV既往感染例に対する抗HCV治療においてはHBVの再活性化に厳重な注意が必要である。まず、HCVに対する抗ウイルス治療施行前には、HBV共感染ないし既往感染の有無を確認し、HBV共感染であることが判明した症例では、抗HCV治療前および治療中にHBV DNA量などHBVマーカーをモニタリングし、HBV

DNA 量の上昇がみられた場合には核酸アナログを投与する^{400, 404}。また、ALT の上昇時には抗 HCV 治療中でなくとも HBV の再活性化の可能性を考え、HBV DNA 量を測定することが望ましい。さらに既往感染例でも、抗 HCV 治療中の ALT 上昇時など、必要に応じて HBV 検査を行い、再活性化が判明した場合には核酸アナログを投与する。ことに免疫抑制状態にある患者の場合は治療終了後に再活性化がみられる可能性があり注意が必要である。

【Recommendation】

- HBV と HCV の重複感染例、あるいは HBV 既往感染例における HCV 感染に対して HCV に対する抗ウイルス治療を単独で行うと、HBV の再活性化および重症肝炎が起こる可能性がある（レベル 2b、グレード A）。
- HCV に対する抗ウイルス治療施行前には、HBV 共感染ないし既往感染の有無を確認する（レベル 5、グレード A）。
- HBV 共感染例に対する抗 HCV 治療においては、HBV の再活性化に厳重な注意が必要である。抗 HCV 治療前および治療中に HBV DNA 量など HBV マーカーをモニタリングし、HBV DNA 量の上昇がみられた場合には核酸アナログを投与する（レベル 5、グレード A）。
- HBV 既往感染例に対する抗 HCV 治療においても HBV の再活性化には注意が必要である（レベル 5、グレード B）。抗 HCV 治療中の ALT 上昇時など、必要に応じて HBV 検査を行い、再活性化が判明した場合には核酸アナログを投与する（レベル 5、グレード A）。

6-4. HIV 重複感染

6-4-1. 疫学

B 型急性肝炎の項で述べたように HBV 感染症と HIV 感染症は合併している可能性がある。HIV 感染症患者における HBs 抗原陽性率は 6.3%⁴⁰⁵、HBs 抗体陽性率は約 60%である⁴⁰⁶。HIV 感染症による免疫異常は HBV 感染後の慢性化率を最大 23%にまで上昇させるとの報告がある⁴⁰⁷。また、HBs 抗原陽性例での HBV ゲノタイプは 8 割以上がゲノタイプ A であり⁴⁰⁸、このことも HIV 感染者における高い HBs 抗原陽性率を説明する。したがって B 型急性肝炎のみならず、B 型慢性肝炎の患者でも HIV 感染症を合併している可能性がある。

6-4-2. 基本的原則

HIV 感染例に対して行う抗 HBV 療法は主として核酸アナログ製剤の投与である。HIV 感染症の治療（antiretroviral therapy; ART）は、3 種類以上の抗 HIV 薬を用いて行う。抗 HBV 作用のある抗 HIV 薬を表 2 6 に示す。選択する抗 HIV 薬のうち 2 種類は核酸系逆転写酵素阻害薬が使われることが多い。また、薬剤耐性 HBV の誘導を防止するため、2 種類の核酸系逆転写酵素阻害薬には抗 HBV 作用のあるものが選択されることが多い。

CD4 数（正常は 800~1200/ μ L）が大きく低下している症例に ART を導入した場合、細胞性免疫の回復による肝炎の増悪が起こることがある。免疫再構築症候群と呼ばれ、大部分

は ART 開始から 16 週以内に起きる。薬物性肝障害との鑑別が問題になる。

ART を行う際には抗 HIV 薬による薬物性肝障害に注意する必要がある。プロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害剤の投与時に問題になる。肝障害は ART 継続下でも軽快する場合が多いとされているが⁴⁰⁹⁾、肝線維化の進展した症例ほど高頻度に出現するため、特に肝硬変の症例に対して ART を行う際には注意が必要である。肝障害の出現・増悪時には ART の中断・薬剤の変更を考慮する必要がある⁴¹⁰⁾。TDF、ADV は長期にわたって使用した場合の腎障害が問題になる⁴¹¹⁾。TDF による腎障害は不可逆性になることも経験されているため⁴¹²⁾、eGFR が 60 mL/分/1.73m² 未満となる以前、あるいはリン再吸収率が 70%未満となる以前に薬剤変更を考慮すべきである⁴¹²⁾。

6-4-3. 治療上の問題点と対応

抗 HBV 薬を含んだ ART を導入する前に、抗 HBV 作用のある薬 (LAM、ADV、ETV のほか、表 26 に記載した抗 HIV 薬を含む) の投与歴がないかどうかの確認が必要である。これらの薬の投与歴がある場合、ART に使う薬剤の選択に関して、感染症医と十分に相談する必要がある。

抗 HBV 薬を含んだ ART を導入する前に肝予備能を評価する。肝予備能の乏しい症例に ART を行う場合には、免疫再構築症候群によって肝炎が増悪する可能性を念頭に置く必要がある。この場合、肝障害を起こす可能性の高いプロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬は ART のレジメンに含まないことが望ましい。

また、抗 HIV 療法を受けていない HBV/HIV の重複感染者に対して ETV を投与した場合、薬剤耐性 HIV が出現する可能性があるため、抗 HIV 療法を併用していない HBV/HIV 重複感染患者には ETV の投与を避けることが望ましい。

以上のような点を考慮した上で ART のレジメンを決定する。具体的にはテノホビル/エムトリシタビンあるいはテノホビル+ラミブジンをバックボーンにし、残りの 1 剤をインテグラーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬の 1 種類から選んでキードラッグとする ART を施行する。

抗 HBV 薬を含んだ ART 中に起きた免疫再構築症候群は多くの場合一過性である。トランスアミナーゼが基準値の 5~10 倍を超える場合には、治療の中止も考慮するとされているが、可能であれば ART を中止せずに対処する。

ART の副作用などで“抗 HBV 作用のある抗 HIV 薬” (ラミブジン、エムトリシタビン、テノホビル、ソルバダ®) を中止せざるを得ない場合、中止後の肝炎の再燃・重症化の危険性がある。中止後もできれば 2 種類の抗 HBV 薬が投与されることが望ましい。必要に応じて ETV、ADV の併用も検討すべきである。

B 型肝炎のみに治療適応があり、「HIV 感染症に治療適応がない・あるいは治療を望まない」という状況はまれであるものの、このような場合には、Peg-IFN α -2a の使用が考慮される。

なお、HBV/HIV 重複感染症に関しては、HIV のガイドライン^{413, 414)}に詳しく述べられており、参照されたい。

表26 抗 HBV 作用のある抗 HIV 薬 *

一般名	商品名	略号	用法・用量	備考
ラミブジン	エピビル	3TC	300 mg/分 1 または 300 mg/分 2	腎不全では減量が必要 用量はゼフィックスとは異なる
エムトリシタビン	エムトリバ	FTC	200 mg/分 1	腎不全では減量が必要
テノホビル・ジソプロキシ ルフマル酸	ビリアード	TDF	300 mg/分 1	腎不全では減量が必要
エムトリシタビン+テノホ ビル・ジソプロキシルフマ ル酸	ツルバダ	FTC+TDF	1錠/分 1	腎不全では減量が必要
ジドブジン+ラミブジン	コンビビ ル	AZT+3TC	2錠/分 2	腎不全では減量が必要 ヘモグロビン 7.5 g/dL 未満では禁忌 イブプロフェンとの併 用が禁忌
アバカビル+ラミブジン	エプジコ ム	ABC+3TC	1錠/分 1	腎不全では減量が必要 重度の肝障害に対し ては禁忌
エルビテグラビル+コビシ スタット+エムトリシタビン +テノホビル・ジソプロキ シルフマル酸	スタリビル ド	EVG+COBI +FTC+TDF	1錠/分 1	腎機能異常例への 投与には注意が必要

* ここに記載されている薬剤はエルビテグラビルとコビシスタットを除きすべて核酸系逆転写酵素阻害薬である。

【Recommendation】

- CD4 数（正常は 800~1200/ μ L）が大きく低下している症例に ART を導入した場合、細胞性免疫の回復による肝炎の増悪が起こることがある（レベル 1a、グレード A）。
- ART を行う際には抗 HIV 薬による薬物性肝障害に注意する（レベル 1a、グレード A）。
- 抗 HBV 薬を含んだ ART を導入する前に、抗 HBV 作用のある薬の投与歴がないかどうかを確認する（レベル 3、グレード A）。
- 抗 HBV 薬を含んだ ART を導入する前に、肝予備能を評価する必要がある（レベル 1a、グレード A）。
- ART のレジメンは、テノホビル/エムトリシタビンあるいはテノホビル+ラミブジンをバックボーンにし、残りの 1 剤をインテグラーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬の 1 種類から選んでキードラッグとする（レベル 1a、グレード A）。
- ART の副作用などで“抗 HBV 作用のある抗 HIV 薬”を中止せざるを得ない場合、中止後の肝炎の再燃・重症化の危険性があるため、中止後もできれば 2 種類の抗 HBV 薬が投与されることが望ましい。必要に応じて ETV、ADV の併用も検討すべきである（レベル 3、グレード B）。

文 献

- 1) Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004; 11: 97-107.
- 2) Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008; 48: 335-52.
- 3) Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1118-29.
- 4) McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2010; 14: 381-96.
- 5) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, et al. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res.* 2006; 36: 107-14.
- 6) European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012; 57: 167-85.
- 7) Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int.* 2008; 2: 263-83.
- 8) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New Engl J Med.* 2005; 352: 2682-95.
- 9) Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New Engl J Med.* 2006; 354: 1001-10.
- 10) Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2012; 57: 508-14.
- 11) Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2442-55.
- 12) 小池和彦, 小西和記, 長岐為一郎. GSK548470 (テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩: TDF) の核酸アナログ製剤未治療の代償性 B 型慢性肝疾患 (CHB) に対する第 III 相臨床試験 (48 週中間集計). *肝臓.* 2014; 55: A42.
- 13) Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 185-95.
- 14) Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology.* 2008; 135: 459-67.
- 15) Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2008; 2: 102-10.
- 16) Wong VW, Wong GL, Yan KK, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010; 51: 1945-53.

- 17) Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51: 422-30.
- 18) Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011; 140: 132-43.
- 19) Agarwal K, Fung S, Seto W, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol*. 2017; 66: S478.
- 20) Liaw YF, Jia JD, Chan HL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology*. 2011; 54: 1591-9.
- 21) 林紀夫, 清澤研道, 坪内博仁, 他. B型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン α -2aの有効性及び安全性の検討. *肝臓*. 2012; 53: 135-46.
- 22) Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology*. 2011; 54: 443-51.
- 23) Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010; 52: 791-9.
- 24) Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1264-71.
- 25) Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1437-44.
- 26) Gish RG, Chang TT, Lai CL, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2010; 17: 16-22.
- 27) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2004; 351: 1206-17.
- 28) Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2006; 354: 1011-20.
- 29) Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1: 196-206.
- 30) Lampertico P, Vigano M, Colombo M. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with pegylated interferon. *Liver Int*. 2011; 31 Suppl 1: 90-4.
- 31) Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients

- 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology*. 2009; 136: 2169-79 e1-4.
- 32) Brunetto M, Lim Y, Gane E, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B: efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol*. 2017; 66: S25.
- 33) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009; 50: 661-2.
- 34) 厚生労働省ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班. B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン. 2014.
- 35) Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1140-9 e3.
- 36) Fattovich G, Rugge M, Brollo L, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology*. 1986; 6: 167-72.
- 37) Liaw YF, Chu CM, Huang MJ, et al. Determinants for hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Liver*. 1984; 4: 301-6.
- 38) Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1987; 92: 1839-43.
- 39) Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 1-10.
- 40) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65-73.
- 41) Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, et al. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol*. 2012; 57: 196-202.
- 42) Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat*. 2007; 14: 147-52.
- 43) Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006; 43: S173-81.
- 44) Park CH, Jeong SH, Yim HW, et al. Family history influences the early onset of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 2661-7.
- 45) Wan DW, Tzimas D, Smith JA, et al. Risk factors for early-onset and late-onset hepatocellular carcinoma in Asian immigrants with hepatitis B in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1994-2000.
- 46) Castera L, Bernard PH, Le Bail B, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 455-65.
- 47) Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, et al. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force

impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med.* 2010; 31: 151-5.

48) Kim SU, Lee JH, Kim do Y, et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS One.* 2012; 7: e36676.

49) Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009; 29: 242-7.

50) Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011; 54: 650-9.

51) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, et al. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2013; 43: 596-604.

52) Ahn SH, Park YN, Park JY, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol.* 2005; 42: 188-94.

53) Chen YC, Sheen IS, Chu CM, et al. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1084-9.

54) Huo TI, Wu JC, Lee PC, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology.* 1998; 28: 231-6.

55) Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, et al. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology.* 1991; 13: 627-31.

56) McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Int Med.* 2001; 135: 759-68.

57) Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology.* 2010; 51: 1531-7.

58) Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1192-9.

59) Bonilla Guerrero R, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005; 42: 760-77.

60) Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology.* 2004; 127: S56-61.

61) Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis.* 2011; 32: 1122-32.

62) Orito E, Mizokami M, Ina Y, et al. Host-independent evolution and a genetic classification of the hepadnavirus family based on nucleotide sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86: 7059-62.

63) Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, et al. Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Virol*

Methods. 1999; 80: 97-112.

- 64) Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology*. 2003; 46: 329-38.
- 65) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 1476-83.
- 66) 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.
- 67) Sugauchi F, Orito E, Ichida T, et al. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology*. 2003; 124: 925-32.
- 68) Sendi H, Mehrab-Mohseni M, Zali MR, et al. T1764G1766 core promoter double mutants are restricted to Hepatitis B virus strains with an A1757 and are common in genotype D. *J Gen Virol*. 2005; 86(Pt 9): 2451-8.
- 69) Erhardt A, Reineke U, Blondin D, et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology*. 2000; 31: 716-25.
- 70) Marcellin P, Liang J. A personalized approach to optimize hepatitis B treatment in treatment-naive patients. *Antivir Ther*. 2010; 15 Suppl 3: 53-9.
- 71) Wiegand J, van Bommel F, Berg T. Management of chronic hepatitis B: status and challenges beyond treatment guidelines. *Semin Liver Dis*. 2010; 30: 361-77.
- 72) Nakamura E, Kakuda H, Matsuura K, et al. [Quantitative analysis of hepatitis B surface antigen as a clinical marker]. *Rinsho Byori*. 2011; 59: 838-43 [Article in Japanese].
- 73) Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, et al. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int*. 2013; 7: 429-436.
- 74) Lau G MP, Brunetto M. On treatment monitoring of HBsAg levels to predict response to peginterferon alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 50.
- 75) Gane E, Jia J, Han K, et al. NEPTUNE study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients. *J Hepatol* 2011; 54.
- 76) Chan HL, Wong VW, Chim AM, et al. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 1323-31.
- 77) Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*. 2010; 52: 1251-7.
- 78) Brunetto MR, Bonino F, Marcellin P, et al. Kinetic of HBsAg decline in patients with HBeAg-

negative chronic hepatitis B treated with peginterferon alfa-2a according to genotype and its association with sustained HBsAg clearance 4 years post treatment. *Hepatology*. 2008; 48: 965A.

79) Takkenberg BZH, De Niet A, et al. Baseline HBsAg level and on-treatment HBsAg and HBV DNA decline predict sustained virological response in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and Adefovir (Hepsera); an interim analysis. *Hepatology*. 2009; 50.

80) Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, et al. Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 439-45.

81) 田中靖人, 溝上雅史. B型肝炎ウイルスコア関連抗原 (HBcrAg) 測定法の基礎的・臨床的検討. *モダンメディア*. 2008; 54: 347-52.

82) Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, et al. Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment. *J Viral Hepat*. 2003; 10: 324-30.

83) Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, et al. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int*. 2006; 26: 90-6.

84) Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, et al. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*. 2006; 36: 272-6.

85) Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology*. 2006; 344: 119-30.

86) Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol*. 2001; 55: 255-81.

87) Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem*. 1998; 67: 227-64.

88) Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet*. 1990; 19: 390-9.

89) Bocci V. Administration of interferon at night may increase its therapeutic index. *Cancer Drug Deliv*. 1985; 2: 313-8.

90) Morgano A, Puppo F, Criscuolo D. Evening administration of alpha interferon: relationship with the circadian rhythm of cortisol. *Med Sci Res*. 1984; 15: 615-6.

91) 伊藤貴, 原歩, 小玉博明, 他. C型慢性肝炎に対するインターフェロンの夜間投与 QOLに及ぼす影響. *多摩消化器シンポジウム誌*. 1995; 9: 46-9.

92) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 312-23.

93) Lin SM, Tai DI, Chien RN, et al. Comparison of long-term effects of lymphoblastoid interferon alpha and recombinant interferon alpha-2a therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2004; 11: 349-57.

94) Lok AS, Chung HT, Liu VW, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with

- interferon alfa. *Gastroenterology*. 1993; 105: 1833-8.
- 95) Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *New Engl J Med*. 1996; 334: 1422-7.
- 96) Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007; 46: 45-52.
- 97) 西口修平. N型肝炎 IFN 治療. 矢野右人編, コンセンサス肝疾患 2002 診断・治療と病態. 東京: 日本メディカルセンター. 2002; 71-7.
- 98) Fattovich G, Farci P, Rugge M, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology*. 1992; 15: 584-9.
- 99) Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, et al. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol*. 1990; 11 Suppl 1: S133-6.
- 100) Luo K, Mao Q, Karayiannis P, et al. Tailored regimen of interferon alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a prospective controlled study. *J Viral Hepat*. 2008; 15: 684-9.
- 101) Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology*. 2003; 37: 756-63.
- 102) Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*. 2005; 42: 121-9.
- 103) Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis*. 2003; 23 Suppl 1: 23-8.
- 104) Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2003; 10: 298-305.
- 105) 中外製薬. ペガシス皮下注 90 μ g, ペガシス皮下注 180 μ g 添付文書. 2011.
- 106) 中外製薬. ペガシス皮下注 90 μ g, ペガシス皮下注 180 μ g 承認申請資料. 2011.
- 107) Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1747-54.
- 108) Buster EH, Hansen BE, Buti M, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology*. 2007; 46: 388-94.
- 109) Chen CF, Lee WC, Yang HI, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1240-8, 1248 e1-2.
- 110) Wai CT, Chu CJ, Hussain M, et al. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology*. 2002; 36: 1425-30.
- 111) Chien RN. Current therapy for hepatitis C or D or immunodeficiency virus concurrent infection with chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2008; 2: 296-303.
- 112) Yang HI, Sherman M, Su J, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with

- chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2437-44.
- 113) Piccolo P, Lenci I, Demelia L, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir Ther.* 2009; 14: 1165-74.
- 114) Takkenberg B, Terpstra V, Zaaier H, et al. Intrahepatic response markers in chronic hepatitis B patients treated with peginterferon alpha-2a and adefovir. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 1527-35.
- 115) Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2006; 44: 675-84.
- 116) Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut.* 2005; 54: 1009-13.
- 117) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol.* 2000; 33: 998-1002.
- 118) Suzuki F, Arase Y, Akuta N, et al. Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *J Gastroenterol.* 2004; 39: 969-74.
- 119) Shindo M, Hamada K, Nishioji K, et al. The predictive value of liver fibrosis in determining the effectiveness of interferon and lamivudine therapies for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2004; 39: 260-7.
- 120) Buster EH, Hansen BE, Lau GK, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology.* 2009; 137: 2002-9.
- 121) Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 365: 123-9.
- 122) Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM, et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2012; 142: 513-20 e1.
- 123) Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut.* 2007; 56: 699-705.
- 124) Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology.* 2010; 52: 454-61.
- 125) Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology.* 2009; 49: 1151-7.
- 126) Huisman M, Snoeys J, Monbaliu J, et al. In vitro studies investigating the mechanism of interaction between tmc435 and hepatic transporters. *Hepatology.* 2010; 52: 461A.

- 127) Piratvisuth T, Lau G, Marcellin P, et al. On-treatment decline in serum HBsAg levels predicts sustained immune control and HBsAg clearance 6 month posttreatment in HBsAg-positive hepatitis B virus-infected patients treated with peginterferon alfa-2a [40kD] (PEGASYS). *Hepatology*. 2010; 4: 152.
- 128) Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49: 1141-50.
- 129) Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, et al. On-treatment decline in serum HBsAg levels predicts sustained immune control 1 year post-treatment and subsequent HBsAg clearance in HBsAg-negative hepatitis B virus-infected patients treated with peginterferon alfa [40kD] (PEGASYS). *Hepatology*. 2010; 4: 151.
- 130) Krogsgaard K, Bindslev N, Christensen E, et al. The treatment effect of alpha interferon in chronic hepatitis B is independent of pre-treatment variables. Results based on individual patient data from 10 clinical controlled trials. European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *J Hepatol*. 1994; 21: 646-55.
- 131) Soza A, Everhart JE, Ghany MG, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36: 1273-9.
- 132) Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 26: 643-52.
- 133) Cotler SJ, Wartelle CF, Larson AM, et al. Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2000; 7: 211-7.
- 134) Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001; 6: 277-94.
- 135) 堺隆弘, 小俣政男, 飯野四郎, 他. Ro25-8310 (ペグインターフェロンアルファ-2a) の C 型慢性肝炎に対する第 II 相臨床試験. *医学と薬学*. 2003; 50: 655-72.
- 136) van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut*. 2003; 52: 420-4.
- 137) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *New Engl J Med*. 1999; 341: 1256-63.
- 138) Ito K, Tanaka Y, Orito E, et al. Predicting relapse after cessation of Lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 490-5.
- 139) Nevens F, Main J, Honkoop P, et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six-month randomized dose-ranging study. *Gastroenterology*. 1997; 113: 1258-63.
- 140) Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol*. 2000; 32: 300-6.

- 141) Lee CM, Ong GY, Lu SN, et al. Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. *J Hepatol.* 2002; 37: 669-74.
- 142) Song BC, Suh DJ, Lee HC, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology.* 2000; 32: 803-6.
- 143) Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology.* 2000; 32: 635-9.
- 144) Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *New Engl J Med.* 1998; 339: 61-8.
- 145) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, et al. Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology.* 2003; 46: 182-9.
- 146) Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology.* 2000; 119: 172-80.
- 147) Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1714-22.
- 148) Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, et al. Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 1999; 30: 743-8.
- 149) Lok AS, Hussain M, Cursano C, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology.* 2000; 32: 1145-53.
- 150) Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology.* 1999; 29: 889-96.
- 151) Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, et al. Susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to other reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Invest.* 1999; 103: 1635-40.
- 152) Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, et al. YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: A study by in vitro full-length viral DNA transfection. *Hepatology.* 1999; 29: 939-45.
- 153) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, et al. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol.* 2003; 38: 315-21.
- 154) Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology.* 1998; 27: 1711-6.
- 155) Hashimoto Y, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy. *J Med Virol.* 2010; 82: 684-91.
- 156) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al. Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Med Virol.* 2006; 78: 1276-83.
- 157) Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, et al. Initial viral response is the most powerful predictor

of the emergence of YMDD mutant virus in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine. *Hepatol Res.* 2008; 38: 450-6.

158) Natsuizaka M, Hige S, Ono Y, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis B after the emergence of mutations in the hepatitis B virus polymerase region. *J Viral Hepat.* 2005; 12: 154-9.

159) Nishida T, Kobashi H, Fujioka S, et al. A prospective and comparative cohort study on efficacy and drug resistance during long-term lamivudine treatment for various stages of chronic hepatitis B and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23: 794-803.

160) Suzuki F, Suzuki Y, Tsubota A, et al. Mutations of polymerase, precore and core promoter gene in hepatitis B virus during 5-year lamivudine therapy. *J Hepatol.* 2002; 37: 824-30.

161) Ide T, Kumashiro R, Kuwahara R, et al. Clinical course of patients with chronic hepatitis B with viral breakthrough during long-term lamivudine treatment. *J Gastroenterol.* 2005; 40: 625-30.

162) Kuwahara R, Kumashiro R, Ide T, et al. Predictive factors associated with the progression to hepatic failure caused by lamivudine-resistant HBV. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2999-3006.

163) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al. Clinical and virological features of non-breakthrough and severe exacerbation due to lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants. *J Med Virol.* 2006; 78: 341-52.

164) Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Factors associated with the virological response of lamivudine-resistant hepatitis B virus during combination therapy with adefovir dipivoxil plus lamivudine. *J Gastroenterol.* 2007; 42: 368-74.

165) Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Adefovir dipivoxil for treatment of breakthrough hepatitis caused by lamivudine-resistant mutants of hepatitis B virus. *Intervirology.* 2004; 47: 362-9.

166) Inoue J, Ueno Y, Wakui Y, et al. Four-year study of lamivudine and adefovir combination therapy in lamivudine-resistant hepatitis B patients: influence of hepatitis B virus genotype and resistance mutation pattern. *J Viral Hepat.* 2011; 18: 206-15.

167) Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, et al. Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 601-7.

168) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *New Engl J Med.* 2003; 348: 808-16.

169) Shakado S, Watanabe H, Tanaka T, et al. Combination therapy of lamivudine and adefovir in Japanese patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2008; 2: 361-9.

170) Tamori A, Enomoto M, Kobayashi S, et al. Add-on combination therapy with adefovir dipivoxil induces renal impairment in patients with lamivudine-refractory hepatitis B virus. *J Viral Hepat.* 2010; 17: 123-9.

171) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, et al. Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012;

42: 1168-74.

172) Wu S, Fukai K, Imazeki F, et al. Initial virological response and viral mutation with adefovir dipivoxil added to ongoing Lamivudine therapy in Lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 1207-14.

173) Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up. *J Hepatol.* 2008; 48: 923-31.

174) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008; 48: 750-8.

175) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *New Engl J Med.* 2003; 348: 800-7.

176) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology.* 2006; 131: 1743-51.

177) Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2006; 44: 283-90.

178) Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology.* 2006; 43: 1385-91.

179) Kim YJ, Cho HC, Sinn DH, et al. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 306-12.

180) Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology.* 2009; 50: 727-34.

181) Jung YK, Yeon JE, Choi JH, et al. Fanconi's syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil therapy in a hepatitis B virus patient. *Gut Liver.* 2010; 4: 389-93.

182) Law ST, Li KK, Ho YY. Nephrotoxicity, including acquired Fanconi's syndrome, caused by adefovir dipivoxil - is there a safe dose? *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37: 128-31.

183) Tanaka M, Suzuki F, Seko Y, et al. Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2014; 49: 470-80.

184) Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg⁻ chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 54-60.

185) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, et al. Clinical course and predictive factors of virological response in long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Journal of Medical Virology.* 2011; 83: 953-61.

186) Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in

- lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45: 307-13.
- 187) Ono SK, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest*. 2001; 107: 449-55.
- 188) Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology*. 2006; 44: 1656-65.
- 189) Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 3498-507.
- 190) Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009; 49: 1503-14.
- 191) Kobashi H, Takaguchi K, Ikeda H, et al. Efficacy and safety of entecavir in nucleoside-naive, chronic hepatitis B patients: phase II clinical study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24: 255-61.
- 192) Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, et al. Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance. *J Gastroenterol*. 2009; 44: 864-70.
- 193) Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, et al. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res*. 2011; 41: 505-11.
- 194) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al. Efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 892-8.
- 195) Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology*. 2008; 48: 99-108.
- 196) Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51: 902-11.
- 197) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants during entecavir therapy. *Hepatol Res*. 2008; 38: 132-40.
- 198) Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, et al. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: 1320-6.
- 199) Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: histological improvement or entecavir resistance? *J Gastroenterol Hepatol*.

2009; 24: 429-35.

200) Yang H, Qi X, Sabogal A, et al. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther.* 2005; 10: 625-33.

201) Kitrinou KM, Corsa A, Liu Y, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2014; 59: 434-42.

202) Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology.* 2011; 53: 62-72.

203) Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013; 381: 468-75.

204) van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology.* 2006; 44: 318-25.

205) Tan J, Degertekin B, Wong SN, et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol.* 2008; 48: 391-8.

206) van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology.* 2010; 51: 73-80.

207) Patterson SJ, George J, Strasser SI, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut.* 2011; 60: 247-54.

208) Petersen J, Ratziu V, Buti M, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study. *J Hepatol.* 2012; 56: 520-6.

209) Fung S, Kwan P, Fabri M, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2014; 146: 980-8 e1.

210) 鈴木義之, 小西弘記, 長岐為一郎, 他. GSK548470 (テノホビルジソプロキシルフマル酸塩: TDF) の他剤効果不良の代償性 B 型慢性肝疾患 (CHB) に対する第 III 相臨床試験 (48 週中間集計). *肝臓.* 2014; 55: A242.

211) Fung J, Seto WK, Lai CL, et al. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29: 428-34.

212) Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labarga P, et al. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9: 545-59.

213) Marcellin P, Gane E, Tsai N, et al. Seven years of treatment with tenofovir DF for chronic hepatitis

B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical and serological responses with no detectable resistance. *Hepatology*. 2013; 58: 649A.

214) グラクソ・スミスクライン. テノゼット錠 300mg 総合製品情報概要. 2014.

215) ギリアド・サイエンシズ. ベムリディ錠 25mg 添付文書 (第1版) . 2016.

216) ギリアド・サイエンシズ. ベムリディ錠 25mg 医薬品インタビューフォーム. 2016.

217) Chan H, Fung S, Seto W, et al. Improved bone and renal safety of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide: preliminary results from 2 phase 3 studies in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2017; 66: S25.

218) Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology*. 1999; 30: 567-72.

219) Someya T, Suzuki Y, Arase Y, et al. Interferon therapy for flare-up of hepatitis B virus infection after emergence of lamivudine-induced YMDD motif mutant. *J Gastroenterol*. 2001; 36: 133-6.

220) Suzuki F, Tsubota A, Akuta N, et al. Interferon for treatment of breakthrough infection with hepatitis B virus mutants developing during long-term lamivudine therapy. *J Gastroenterol*. 2002; 37: 922-7.

221) Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology*. 2009; 137: 1593-608 e1-2.

222) Lim YS, Yoo BC, Byun KS, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut*. 2016; 65: 1042-51.

223) Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, et al. Two types of drug-resistant hepatitis B viral strains emerging alternately and their susceptibility to combination therapy with entecavir and adefovir. *Antivir Ther*. 2009; 14: 873-7.

224) Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, et al. Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant. *J Med Virol*. 2007; 79: 1811-7.

225) Karatayli E, Idilman R, Karatayli SC, et al. Clonal analysis of the quasispecies of antiviral-resistant HBV genomes in patients with entecavir resistance during rescue treatment and successful treatment of entecavir resistance with tenofovir. *Antivir Ther*. 2013; 18: 77-85.

226) Lim YS, Byun KS, Yoo BC, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut*. 2016; 65: 852-60.

227) Sheldon J, Camino N, Rodes B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther*. 2005; 10: 727-34.

228) Qi X, Xiong S, Yang H, et al. In vitro susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther*. 2007; 12: 355-62.

229) Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, et al. Virologic breakthrough in a patient with chronic hepatitis B

- by combination treatment with tenofovir disoproxil fumarate and entecavir. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 869-73.
- 230) Tanaka E, Matsumoto A, Yoshizawa K, et al. Hepatitis B core-related antigen assay is useful for monitoring the antiviral effects of nucleoside analogue therapy. *Intervirology.* 2008; 51 Suppl 1: 3-6.
- 231) Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, et al. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol.* 2009; 81: 27-33.
- 232) Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, et al. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 3942-7.
- 233) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res.* 2007; 37: 661-6.
- 234) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, et al. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012; 42: 139-49.
- 235) 田中榮司, 松本晶博, 鈴木義之, 他. 核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012 厚生労働省「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究」の報告. *肝臓.* 2012; 53: 237-42.
- 236) Tanaka E, Matsumoto A. Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2014; 44: 1-8.
- 237) Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006; 130: 678-86.
- 238) Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: results of a pilot study. *Hepatology.* 2001; 34: 573-7.
- 239) Shi M, Wang RS, Zhang H, et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon-alpha monotherapies in hepatitis B e antigen-negative Chinese patients and its suppression of lamivudine-resistant mutations. *J Antimicrobial Chemotherapy.* 2006; 58: 1031-5.
- 240) Manesis EK, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. A partially overlapping treatment course with lamivudine and interferon in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 99-106.
- 241) Enomoto M, Nishiguchi S, Tamori A, et al. Entecavir and interferon- α sequential therapy in Japanese patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2013; 48: 397-404.
- 242) Minami M, Okanoue T. Management of HBV infection in Japan. *Hepatol Res.* 2007; 37: S79-82.
- 243) 住田圭一, 鈴木文孝, 平川美晴, 他. B型肝炎における entecavir 投与後の transaminase 上昇症例に

についての検討. 医学と薬学. 2009; 62: 205-9.

244) Wong VW, Wong GL, Yiu KK, et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2011; 54: 236-42.

245) Chen CH, Lin CL, Hu TH, et al. Entecavir vs. lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation. *J Hepatol.* 2014; 60: 1127-1134.

246) Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology.* 1999; 30: 770-4.

247) Lai CL, Lin HJ, Lau JN, et al. Effect of recombinant alpha 2 interferon with or without prednisone in Chinese HBsAg carrier children. *Q J Med.* 1991; 78: 155-63.

248) Lai CL, Lok AS, Lin HJ, et al. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet.* 1987; 2: 877-80.

249) Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet.* 1988; 2: 298-302.

250) Lok AS, Wu PC, Lai CL, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 1992; 102: 2091-7.

251) Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002; 36: 186-94.

252) Han KH, Kim DY. Chronic HBV infection with persistently normal ALT b. not to treat. *Hepatol Int.* 2008; 2: 185-9.

253) Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2007; 47: 760-7.

254) Liaw YF, Chu CM, Su IJ, et al. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology.* 1983; 84: 216-9.

255) Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients. *Hepatology.* 1987; 7: 20-3.

256) Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol.* 1990; 10: 29-34.

257) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis.* 2006; 26: 130-41.

258) Harris RA, Chen G, Lin WY, et al. Spontaneous clearance of high-titer serum HBV DNA and risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cancer Causes Control.* 2003; 14: 995-1000.

259) Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002; 347: 168-74.

260) Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 265-72.

- 261) de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1992; 103: 1630-5.
- 262) Moucari R, Korevaar A, Lada O, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol*. 2009; 50: 1084-92.
- 263) Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology*. 2006; 43: 556-62.
- 264) Chen QY, Liu YH, Li JH, et al. DNA-dependent activator of interferon-regulatory factors inhibits hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 2850-8.
- 265) de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 191-4.
- 266) Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med*. 1981; 94: 744-8.
- 267) Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002; 35: 1522-7.
- 268) Tai DI, Lin SM, Sheen IS, et al. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*. 2009; 49: 1859-67.
- 269) Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol*. 2002; 36: 543-6.
- 270) Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1984; 86: 230-5.
- 271) Brunetto MR, Giarin M, Oliveri F, et al. 'e' antigen defective hepatitis B virus and course of chronic infection. *J Hepatol*. 1991; 13 Suppl 4: S82-6.
- 272) Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol*. 2002; 36: 263-70.
- 273) Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001; 34: 617-24.
- 274) Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88: 4186-90.
- 275) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleot(s)ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study. *J Gastroenterol*. 2012.
- 276) Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, et al. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 1993; 104: 1116-21.
- 277) Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated

- liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 1995; 109: 908-16.
- 278) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *New Engl J Med*. 1990; 323: 295-301.
- 279) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New Engl J Med*. 2004; 351: 1521-31.
- 280) Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 52: 886-93.
- 281) Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2002; 123: 719-27.
- 282) Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000; 31: 207-10.
- 283) Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2000; 33: 301-7.
- 284) Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 52: 176-82.
- 285) Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology*. 2011; 54: 91-100.
- 286) Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009; 50: 2001-6.
- 287) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1999; 29: 971-5.
- 288) Mazzella G, Saracco G, Festi D, et al. Long-term results with interferon therapy in chronic type B hepatitis: a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 2246-50.
- 289) Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, et al. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology*. 2001; 34: 139-45.
- 290) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer*. 1998; 82: 827-35.
- 291) Krogsgaard K. The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2a in chronic hepatitis B. The Long-Term Follow-up Investigator Group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP). Executive Team on Anti-Viral Treatment. *J Viral Hepat*. 1998; 5: 389-97.
- 292) Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. *Lancet*. 1998;

351: 1535-9.

293) Tangkijvanich P, Thong-ngam D, Mahachai V, et al. Long-term effect of interferon therapy on incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Thai patients with chronic hepatitis B. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001; 32: 452-8.

294) Truong BX, Seo Y, Kato M, et al. Long-term follow-up of Japanese patients with chronic hepatitis B treated with interferon-alpha. *Int J Mol Med*. 2005; 16: 279-84.

295) Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001; 34: 306-13.

296) Yang YF, Zhao W, Zhong YD, et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2009; 16: 265-71.

297) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*. 2009; 44: 470-5.

298) Camma C, Giunta M, Andreone P, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol*. 2001; 34: 593-602.

299) Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 1067-77.

300) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res*. 2005; 32: 173-84.

301) Yuen MF, Seto WK, Chow DH, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther*. 2007; 12: 1295-303.

302) Eun JR, Lee HJ, Kim TN, et al. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. *J Hepatol*. 2010; 53: 118-25.

303) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013; 58: 98-107.

304) Wong GL, Chan HL, Mak CH, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2013; 58: 1537-47.

305) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Viral genotypes and response to interferon in patients with acute prolonged hepatitis B virus infection of adulthood in Japan. *J Med Virol*. 2002; 68: 522-8.

306) Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*. 2006; 13: 256-63.

307) Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 775-83.

- 308) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Clinical features of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2003; 38: 656-62.
- 309) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, et al. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol.* 2005; 77: 39-46.
- 310) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, et al. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut.* 2012; 61: 765-73.
- 311) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, et al. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2014; 59: 89-97.
- 312) McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2614-21.
- 313) Sheldon JA, Corral A, Rodes B, et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naive HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS.* 2005; 19: 2036-8.
- 314) 坪内博仁, 桶谷真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2009年). 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 平成 22 年度報告書 2011; 96-113.
- 315) 持田智, 滝川康裕, 中山伸朗, 他. 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立: 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, ワーキンググループ - 1, 研究報告. 肝臓. 2011; 52: 393-8.
- 316) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al. Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res.* 2011; 41: 805-12.
- 317) Oketani M, Ido A, Uto H, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res.* 2012; 42: 627-36.
- 318) 中尾留美子, 八橋弘, 明時正志, 他. 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.
- 319) Imamura T, Yokosuka O, Kurihara T, et al. Distribution of hepatitis B viral genotypes and mutations in the core promoter and precore regions in acute forms of liver disease in patients from Chiba, Japan. *Gut.* 2003; 52: 1630-7.
- 320) Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, et al. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res.* 2009; 39: 648-56.
- 321) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, 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.
- 322) Sato S, Suzuki K, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 241-8.
- 323) Pollicino T, Zanetti AR, Cacciola I, et al. Pre-S2 defective hepatitis B virus infection in patients

- with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1997; 26: 495-9.
- 324) Kalinina T, Riu A, Fischer L, et al. A dominant hepatitis B virus population defective in virus secretion because of several S-gene mutations from a patient with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 2001; 34: 385-94.
- 325) Bock CT, Tillmann HL, Maschek HJ, et al. A preS mutation isolated from a patient with chronic hepatitis B infection leads to virus retention and misassembly. *Gastroenterology*. 1997; 113: 1976-82.
- 326) Degertekin B, Lok AS. Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49: S129-37.
- 327) Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med*. 2008; 47: 1293-9.
- 328) Yu JW, Sun LJ, Yan BZ, et al. Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B. *Liver Int*. 2011; 31: 499-506.
- 329) 藤原研司, 持田智, 松井淳. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2003 年). 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝疾患に関する調査研究」班 平成 16 年度報告書 2005; 93-107.
- 330) Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol*. 2010; 52: 272-9.
- 331) Saab S, Waterman B, Chi AC, et al. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors: a systematic review. *Liver Transpl*. 2010; 16: 300-7.
- 332) Kondili LA, Osman H, Mutimer D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). *J Viral Hepat*. 2004; 11: 427-31.
- 333) Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion*. 2009; 80: 235-40.
- 334) Garg H, Sarin SK, Kumar M, et al. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2011; 53: 774-80.
- 335) De Socio GV, Mercuri A, Di Candilo F, et al. Entecavir to treat severe acute hepatitis B. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41: 703-4.
- 336) Yoshida M, Sekiyama K, Inoue K, et al. Interferon and cyclosporin A in the treatment of fulminant viral hepatitis. *J Gastroenterol*. 1995; 30: 67-73.
- 337) Milazzo F, Galli M, Fassio PG, et al. Attempted treatment of fulminant viral hepatitis with human fibroblast interferon. *Infection*. 1985; 13: 130-3.
- 338) Sanchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, et al. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. *J Hepatol*. 1987; 5: 205-10.
- 339) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 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」班合同報告一. 肝臓. 2009; 50: 38-42.
- 340) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン (改訂版): 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. 2011.
- 341) Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Monitoring of hepatitis B virus (HBV) DNA and risk of HBV reactivation in B-cell lymphoma: a prospective observational study. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 719-29.
- 342) 持田智. 「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」全体研究. 厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業) 「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」班 平成 23 年度報告書.
- 343) 日本リウマチ学会からのお知らせ B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言. 2014 (<https://www.ryumachi-jp.com/info/news140423.html>) .
- 344) Berger A, Preiser W, Kachel HG, et al. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2005; 32: 162-5.
- 345) 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.
- 346) Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittel A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood.* 2003; 102: 1930.
- 347) Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med.* 2011; 364: 236-47.
- 348) Feeney SA, McCaughey C, Watt AP, et al. Reactivation of occult hepatitis B virus infection following cytotoxic lymphoma therapy in an anti-HBc negative patient. *J Med Virol.* 2013; 85: 597-601.
- 349) Boot HJ, van der Waaij LA, Schirm J, et al. Acute hepatitis B in a healthcare worker: a case report of genuine vaccination failure. *J Hepatol.* 2009; 50: 426-31.
- 350) O'Halloran JA, De Gascun CF, Dunford L, et al. Hepatitis B virus vaccine failure resulting in chronic hepatitis B infection. *J Clin Virol.* 2011; 52: 151-4.
- 351) Cheng J, Li JB, Sun QL, et al. Reactivation of hepatitis B virus after steroid treatment in rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2011; 38: 181-2.
- 352) Narvaez J, Rodriguez-Moreno J, Martinez-Aguila MD, et al. Severe hepatitis linked to B virus infection after withdrawal of low dose methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 1998; 25: 2037-8.
- 353) Hagiyaama H, Kubota T, Komano Y, et al. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 375-6.
- 354) Ito S, Nakazono K, Murasawa A, et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 339-42.

- 355) Chen CH, Chen PJ, Chu JS, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in a hepatitis B surface antigen carrier after renal transplantation. *Gastroenterology*. 1994; 107: 1514-8.
- 356) McIvor C, Morton J, Bryant A, et al. Fatal reactivation of precore mutant hepatitis B virus associated with fibrosing cholestatic hepatitis after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 1994; 121: 274-5.
- 357) Vassilopoulos D, Calabrese LH. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19: 619-25.
- 358) 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.
- 359) Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008; 47: 844-53.
- 360) Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology*. 2002; 36: 702-9.
- 361) Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 519-28.
- 362) Watanabe M, Shibuya A, Takada J, et al. Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. *Eur J Intern Med*. 2010; 21: 333-7.
- 363) Jimenez-Perez M, Saez-Gomez AB, Mongil Poce L, et al. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir for prophylaxis and treatment of hepatitis B recurrence post-liver transplant. *Transplant Proc*. 2010; 42: 3167-8.
- 364) Tamori A, Koike T, Goto H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol*. 2011; 46: 556-64.
- 365) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation*. 1998; 65: 494-9.
- 366) Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. *Clin Transplant*. 2000; 14 Suppl 2: 39-43.
- 367) Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology*. 1998; 28: 585-9.
- 368) Umeda M, Marusawa H, Ueda M, et al. Beneficial effects of short-term lamivudine treatment for de novo hepatitis B virus reactivation after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006; 6: 2680-5.
- 369) Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology*. 1991; 100: 1432-4.

- 370) Dusheiko G, Song E, Bowyer S, et al. Natural history of hepatitis B virus infection in renal transplant recipients--a fifteen-year follow-up. *Hepatology*. 1983; 3: 330-6.
- 371) Degos F, Lugassy C, Degott C, et al. Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. *Gastroenterology*. 1988; 94: 151-6.
- 372) Park SK, Yang WS, Lee YS, et al. Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 2222-8.
- 373) Lau GK, Liang R, Chiu EK, et al. Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19: 795-9.
- 374) 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.
- 375) 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.
- 376) Matsue K, Aoki T, Odawara J, et al. High risk of hepatitis B-virus reactivation after hematopoietic cell transplantation in hepatitis B core antibody-positive patients. *Eur J Haematol*. 2009; 83: 357-64.
- 377) Oshima K, Sato M, Okuda S, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease. *Hematology*. 2009; 14: 73-5.
- 378) Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*. 2000; 62: 299-307.
- 379) Yeo W, Chan TC, Leung NW, 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.
- 380) Hsu C, Tsou H, Lin S, et al. Incidence of hepatitis B (HBV) reactivation in non-Hodgkins lymphoma patients with resolved HBV infection and received rituximab-containing chemotherapy. *Hepatology*. 2012; 6: 65.
- 381) Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Prospective nationwide observational study of hepatitis B virus (HBV) DNA monitoring and preemptive antiviral therapy for HBV reactivation in patients with B-cell non-hodgkin lymphoma following rituximab containing chemotherapy: results of interim analysis. *Blood*. 2012; 120: 2641.
- 382) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: e52-6.
- 383) Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology*. 2014; 59: 2092-100..

- 384) Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1742-9.
- 385) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991; 100: 182-8.
- 386) Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, et al. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987-1991. *Cancer*. 1996; 78: 2210-5.
- 387) Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2004; 90: 1306-11.
- 388) Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 983-9.
- 389) Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Hepato Res*. 2012; 42: 333-9.
- 390) Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1051-6.
- 391) Mochida S, Nakao M, Nakayama N, et al. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol*. 2016; 51: 999-1010.
- 392) Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011; 21: 16-23.
- 393) 日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業（肝炎等克服実用化研究事業）[肝炎等克服緊急対策研究事業]「B型肝炎ウイルス再活性化に関与するウイルス・宿主要因の解明に基づく予防対策法の確立を目指す研究」免疫抑制療法分科会. 2017.
- 394) Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol*. 2005; 74: 254-8.
- 395) Noguchi Y, Tsurushima M, Tamura Y, et al. [A case of hepatitis B virus reactivation in a patient with prior resolved hepatitis B infection during bevacizumab plus FOLFIRI treatment]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013; 40: 1561-3. [Article in Japanese]
- 396) Ritchie D, Piekarz RL, Blombery P, et al. Reactivation of DNA viruses in association with histone deacetylase inhibitor therapy: a case series report. *Haematologica*. 2009; 94: 1618-22.
- 397) Tanaka H, Sakuma I, Hashimoto S, et al. Hepatitis B reactivation in a multiple myeloma patient with resolved hepatitis B infection during bortezomib therapy: case report. *J Clin Exp Hematop*. 2012; 52: 67-9.
- 398) Liu CJ, Chen PJ. Updates on the treatment and outcomes of dual chronic hepatitis C and B virus

- infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 2955-61.
- 399) Yu ML, Lee CM, Chuang WL, et al. HBsAg profiles in patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *J Infect Dis*. 2010; 202: 86-92.
- 400) Collins JM, Raphael KL, Terry C, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 1304-6.
- 401) De Monte A, Courjon J, Anty R, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol*. 2016; 78: 27-30.
- 402) Takayama H, Sato T, Ikeda F, et al. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. *Hepatol Res*. 2016; 46: 489-91.
- 403) ブリストルマイヤーズスクラブ. ダクルインザ錠 60mg・スンベプラカプセル 100mg 適正使用のお願い. 2016.
- 404) AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015; 62: 932-54.
- 405) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res*. 2008; 38: 310-4.
- 406) 西田恭治, 山元泰之, 香川和彦, 他. HIV感染症におけるウイルス性肝炎感染状況とA・B型肝炎ワクチンの効果に関する研究. *日本エイズ学会誌*. 2007; 9: 30-5.
- 407) Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis*. 1991; 163: 1138-40.
- 408) Koibuchi T, Hitani A, Nakamura T, et al. Predominance of genotype A HBV in an HBV-HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan. *J Med Virol*. 2001; 64: 435-40.
- 409) Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol*. 2006; 44: S132-9.
- 410) Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology*. 2010; 52: 1143-55.
- 411) de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1934-41.
- 412) Wever K, van Aagtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55: 78-81.
- 413) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2012. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working

Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). 2016.

(<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).

414) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン. 2017.

肝炎治療ガイドライン作成に関する利益相反について（2017年6月1日現在）

日本肝臓学会肝炎治療ガイドラインの作成委員は、関連疾患に関与する企業との間の経済的関係につき、以下の基準について各委員より利益相反状況の申告を得た。

委員等はすべて、肝炎治療ガイドラインの内容に関して、ウイルス性肝炎および関連疾患の医療・医学の専門家あるいは専門医として、科学的および医学的公正さと妥当性を担保し、対象となる疾患の診療レベルの向上、対象患者の健康寿命の延伸・QOLの向上を旨として策定作業を行った。

申告された企業名は下記の通りである（2016年6月1日～2017年5月31日）。なお、中立の立場にある出版社や団体は含まない。（企業名は2017年5月現在、五十音順）

1 臨床研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下、企業・組織や団体という）の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間100万円以上とする。

（無）

2 株式の保有については、1つの企業についての年間の株式による利益（配当、売却益の総和）が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合とする。

（無）

3 企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの特許権使用料が年間100万円以上とする。

（無）

4 企業・組織や団体から、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）については、1つの企業・組織や団体からの年間の講演料が合計50万円以上とする。

（有） アッヴィ合同会社、MSD株式会社、大塚製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、塩野義製薬株式会社、シスメックス株式会社、大日本住友製薬株式会社、中外製薬株式会社、富士レビオ株式会社、プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

5 企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計50万円以上とする。

（有） ギリアド・サイエンシズ株式会社

6 企業・組織や団体が提供する研究費については、1つの企業・組織や団体から臨床研究（受託研究費、共同研究費、委任経理金など）に対して支払われた総額が年間100万円以上とする。

（有） EAファーマ株式会社、富山化学工業株式会社、プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

7 企業・組織や団体が提供する治験費、奨学（奨励）寄付金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間100万円以上とする。

（有） アステラス製薬株式会社、アッヴィ合同会社、大塚製薬株式会社、中外製薬株式会社、富士レビオ株式会社、プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

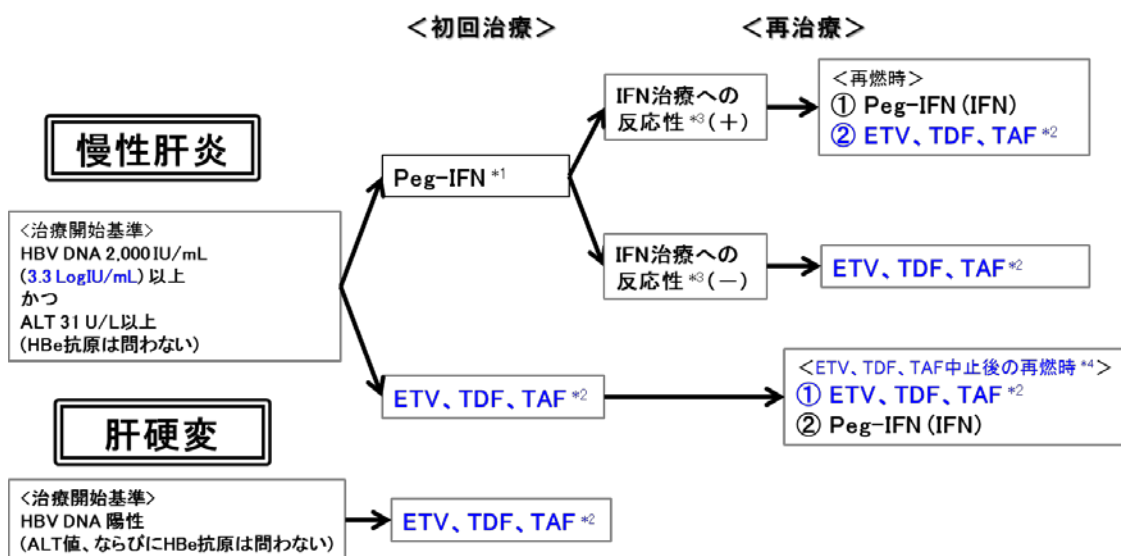
8 企業・組織や団体が提供する寄付講座に所属している場合とする。

(有) アッヴィ合同会社、エーザイ株式会社、MSD 株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、中外製薬株式会社、東レ株式会社、株式会社ミノファージェン製薬

9 その他、研究、教育、診療とは無関係な旅費、贈答品などの提供については、1つの企業・組織や団体から受けた総額が年間5万円以上とする。

(無)

資料1 抗ウイルス治療の基本方針



*1 HBe 抗原セロコンバージョン率や HBV DNA 陰性化率が必ずしも高くはないこと、個々の症例における治療前の効果予測が困難であること、予想される副作用などを十分に説明すること。

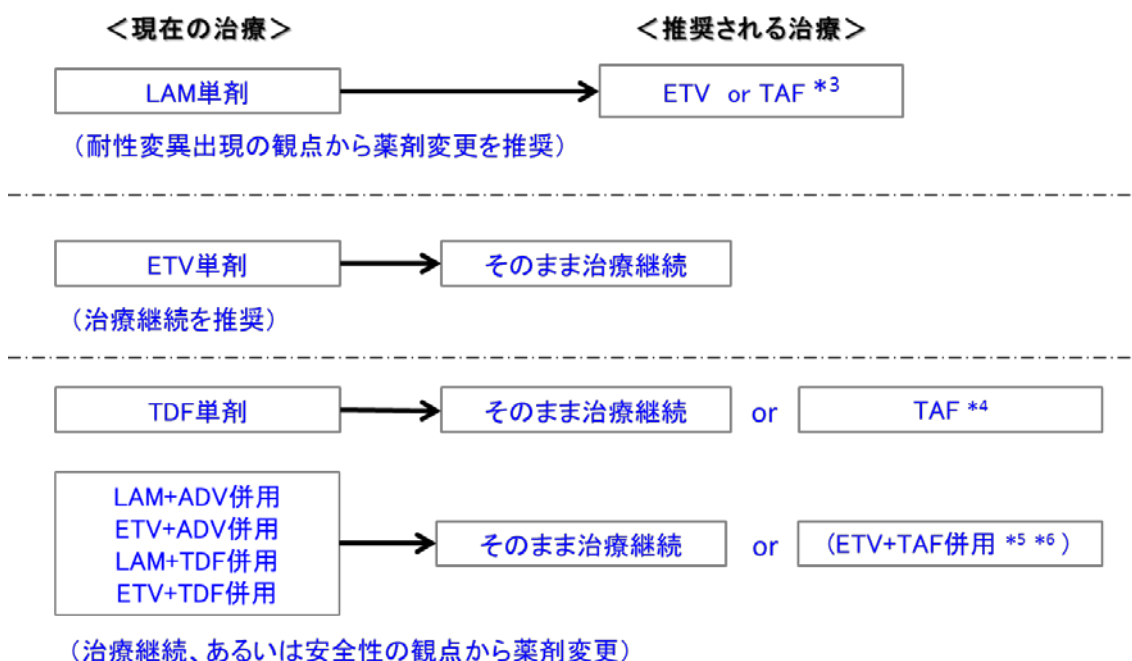
*2 挙児希望がないことを確認した上で、長期継続投与が必要なこと、耐性変異のリスクがあることを十分に説明すること。核酸アナログ製剤の選択においては、それぞれの薬剤の特性を参考に

する。
*3 ALT 正常化、HBV DNA 量低下 (HBs 抗原量低下)、さらに HBe 抗原陽性例では HBe 抗原陰性化を参考とし、治療終了後 24~48 週時点で判定する。

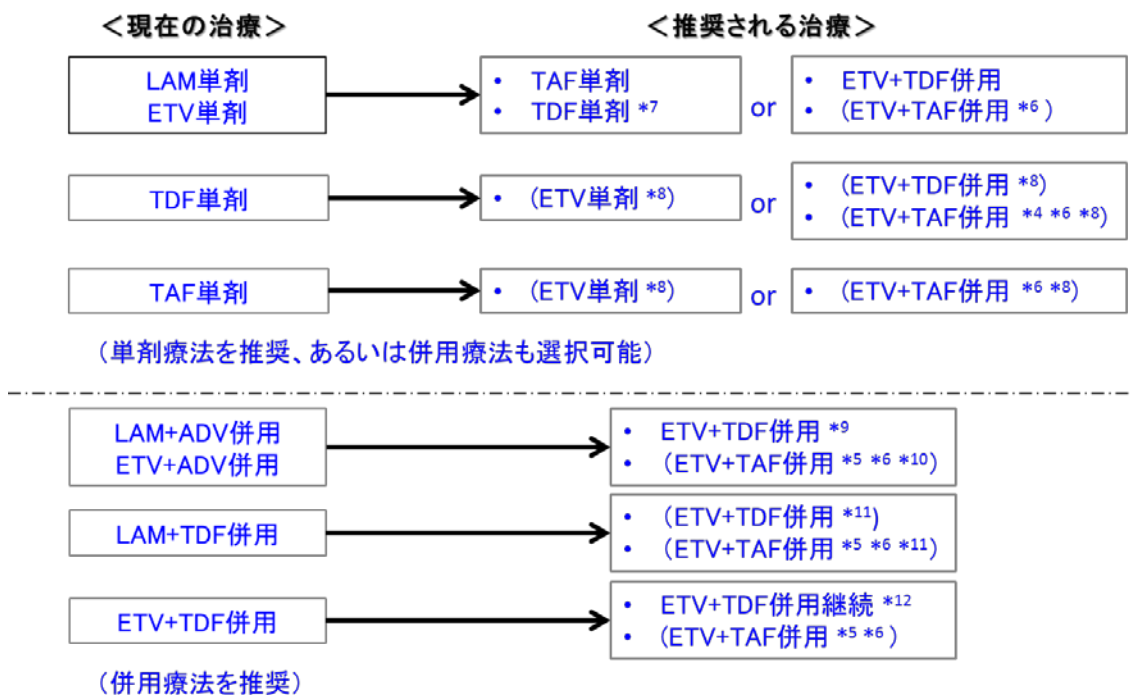
*4 ETV 中止後再燃時の再治療基準: HBV DNA 100,000 IU/mL (5.0 LogIU/mL) 以上、または ALT 80 U/L 以上。

資料2 治療効果による核酸アナログの選択 *1

A. 治療効果良好例*2

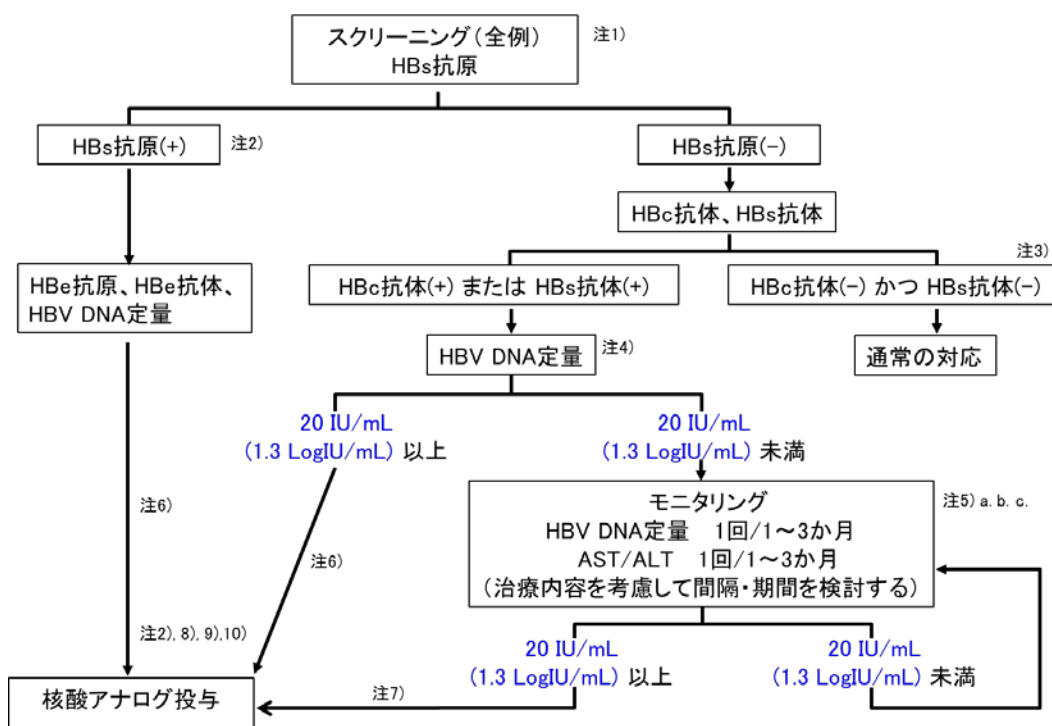


B. 治療効果不良 (HBV DNA 陽性) 例*2



- *1 国内・海外臨床試験が施行されていない治療法は()で括った。
- *2 核酸アナログ投与中の治療目標はHBV DNA 陰性化である(治療開始後 12 か月以降に判定)。治療開始後 12 か月時点でHBV DNA が陰性化していない場合には、HBV DNA が減少傾向であれば、ETV、TDF、TAF については治療を継続するが、減少傾向がなければ治療薬を変更する。特にHBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 以上では治療薬を変更すべきである。治療中にHBV DNA が 1.0 LogIU/mL 以上上昇するブレイクスルーでは迅速に治療薬を変更する。いずれの場合も服薬アドヒアランスが保たれていることを確認する必要がある。
- *3 耐性変異出現の可能性を考慮し、ETV(レベル 1b、グレード A)あるいはTAF(レベル 6、グレード A)への切り替えが推奨される。
- *4 長期的な副作用出現の可能性を考慮し、TDF からTAF へ切り替えることも選択肢となる(レベル 2a、グレード B)。腎機能障害、低P血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、TAF への切り替えが推奨される(レベル 2a、グレード A)。
- *5 長期的な副作用出現の可能性を考慮し、ADV 併用やTDF 併用からTAF 併用へ切り替えることも選択肢となる(レベル 2a、グレード B)。腎機能障害、低P血症、骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、TAF 併用への切り替えが推奨される(レベル 2a、グレード A)。
- *6 TAF 併用の臨床試験は行われていない(レベル 6、グレード C1)。
- *7 国内臨床試験は行われていないが、海外でのETV 耐性例に対する臨床試験においてTDF 単剤とETV+TDF 併用の効果が同等であることが示されている(レベル 1b、グレード A)。
- *8 TDF あるいはTAF 治療効果不良例に対するETV 単剤、ETV+TDF ないしETV+TAF 併用の臨床試験は行われていない(レベル 6、グレード C1)。
- *9ADV とTDF には交叉耐性があり、ETV 耐性例に対するTDF を含むレジメンの海外臨床試験において、ADV 既治療例では抗ウイルス効果が減弱したことから、TDF 単剤ではなくTDF 併用を推奨する(レベル 4、グレード B)。
- *10 TAF の効果はTDF と同等であることが示されているため、TAF についても単剤ではなく併用を推奨する(レベル 6、グレード B)。
- *11 LAM+TDF 併用の治療効果不良例に対するETV+TDF 併用やETV+TAF 併用の臨床試験は行われていない(レベル 6、グレード C1)。
- *12 ETV+TDF 併用で治療効果不良である場合、現時点で明らかに有効な代替治療法はない。

資料3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部において HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まず HBs 抗原を測定して、HBV キャリアかどうか確認する。HBs 抗原陰性の場合には、HBc 抗体および HBs 抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性(HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性)例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の場合の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。

注 5)

- a. リツキシマブ(±ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植: 既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 か月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
- b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合: 頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1~3 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
- c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法: HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。なお、6 か月以降は 3 か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度 HBs 抗原測定(感度 0.005 IU/mL)で代用することを考慮する。

注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA 量が 20 IU/ml(1.3 LogIU/ml)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/ml 未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性(低値陽性)の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/ml 以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注 8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ない ETV、TDF、TAF の使用を推奨する。

注 9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

- ①スクリーニング時に HBs 抗原陽性だった症例では、B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。
- ②スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中に ALT(GPT)が正常化していること(ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。(4)HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 か月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA 量が 20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

資料4 添付文書上B型肝炎ウイルス再活性化について注意喚起のある薬剤

(2017年5月現在)

薬効分類	一般名	商品名
免疫抑制薬	アザチオプリン	アザニン錠 50mg
		イムラン錠 50mg
	エベロリムス	サーティカン錠 0.25mg、0.5mg、0.75mg
	シクロスポリン	サンディミュン点滴静注用 250mg
		ネオーラル内用液 10%
		ネオーラルカプセル 10mg、25mg
	タクロリムス水和物	グラセプターカプセル 0.5mg、1mg、5mg
		プログラフカプセル 0.5mg、1mg、5mg
		プログラフ顆粒 0.2mg、1mg
		プログラフ注射液 2mg、5mg
	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル 250
	ミゾリビン	ブレディニン錠 25、50
	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
	グスペリムス塩酸塩	スパニジン点滴静注用 100mg
	バシリキシマブ（遺伝子組換え）	シムレクト静注用 20mg
シムレクト小児用静注用 10mg		
副腎皮質 ステロイド薬	コルチゾン酢酸エステル	コートン錠 25mg
	デキサメタゾン	デカドロン錠 0.5mg
		レナデックス錠 4mg
		デカドロンエリキシル 0.01%
	デキサメタゾンパルミチン酸エステル	リメタゾン静注 2.5mg
	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デカドロン注射液 1.65mg、6.6mg
		デキサート注射液 1.65mg
	トリアムシノロン	レダコート錠 4mg
	トリアムシノロンアセトニド	ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL
		ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL
	フルドロコルチゾン酢酸エステル	フロリネフ錠 0.1mg
	プレドニゾン	プレドニゾン錠 1mg、5mg
プレドニゾン散 0.1%		
プレドニゾンリン酸エステルナトリウム	プレドネマ注腸 20mg	

	プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	水溶性プレドニン 10mg、20mg
	ベタメタゾン	リンデロン錠 0.5mg
		リンデロン散 0.1%
		リンデロンシロップ 0.01%
	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	リンデロン注 2mg (0.4%)、4mg (0.4%)
		ステロネマ注腸 1.5mg、3mg
	ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	セレスタミン配合錠
		セレスタミン配合シロップ
	ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	リンデロン懸濁注
	ヒドロコルチゾン	コートリル錠 10mg
	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・コーテフ注射用 100mg
	ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム	水溶性ハイドロコートン注射液 100mg
	メチルプレドニゾン	メドロール錠 2mg、4mg
	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用 125mg、500mg
	メチルプレドニゾン酢酸エステル	デボ・メドロール水懸注 20mg、40mg
抗腫瘍薬	エベロリムス	アフィニトール錠 5mg
	オファツムマブ (遺伝子組換え)	アーゼラ点滴静注液 100mg、1000mg
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	ティーエスワン配合カプセル T20、T25
		ティーエスワン配合顆粒 T20、T25
	テムシロリムス	トーリセル点滴静注液 25mg
	テモゾロミド	テモダールカプセル 20mg、100mg
		テモダール点滴静注用 100mg
	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ錠 10mg
		フルダラ静注用 50mg
	バンダムスチン塩酸塩	トレアキシ点点滴静注用 100mg
	ボルテゾミブ	バルケイド注射用 3mg
	メトトレキサート	メソトレキセート錠 2.5mg
		メソトレキセート点滴静注液 200mg
		注射用メソトレキセート 5mg、50mg
	モガムリズマブ (遺伝子組換え)	ポテリジオ点滴静注 20mg
リツキシマブ (遺伝子組換え)	リツキサン注 10mg/mL (100mg/10mL)	
シロリムス	ラパリムス錠 1mg	

	アレムツズマブ	マブキャンパス点滴静注 30mg
	ルキシロチニブリン酸塩	ジャカビ錠 5mg
	イブルチニブ	イムブルピカカプセル 140mg
	パノビノスタット乳酸塩	ファリーダックカプセル 10mg、 15mg
	イマチニブメシル酸塩	グリベック錠 100mg
	ニロチニブ塩酸塩水和物	タシグナカプセル 150mg、 200mg
	ダサチニブ水和物	スプリセル錠 20mg、 50mg
	ボスチニブ水和物	ボシュリフ錠 100mg
	ボナチニブ塩酸塩	アイクルシグ錠 15mg
	フロロデシン塩酸塩	ムンデシンカプセル 100mg
	レナリドミド水和物	レブラミドカプセル 2.5mg、 5mg
抗リウマチ薬	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL、 40mg シリンジ 0.8mL
	アバタセプト(遺伝子組換え)	オレンシア点滴静注用 250mg
	レフルノミド	アラバ錠 10mg、 20mg、 100mg
	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	レミケード点滴静注用 100
	エタネルセプト (遺伝子組換え)	エンブレル皮下注用 10mg、 25mg
	ゴリムマブ (遺伝子組換え)	シンポニー皮下注 50mg シリンジ
	セルトリズマブペゴル (遺伝子組換え)	シムジア皮下注 200mg シリンジ
	トファシチニブクエン酸塩	ゼルヤンツ錠 5mg
	トリシズマブ (遺伝子組換え)	アクテムラ点滴静注用 80mg、 200mg、 400mg アクテムラ皮下注 162mg シリンジ
	メトトレキサート	リウマトレックスカプセル 2mg
抗ウイルス剤	テラプレビル	テラビック錠 250mg
	シメプレビルナトリウム	ソブリアードカプセル 100mg
	ダクラタスビル塩酸塩	ダクルインザ錠 60mg
	アスナプレビル	スンバプラカプセル 100mg
	ソホスブビル	ソバルディ錠 400mg
	レジパスビル/ソホスブビル	ハーボニー配合錠
	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル	ヴィキラックス配合錠
	エルバスビル	エレルサ錠 50mg
	グラゾプレビル水和物	グラジナ錠 50mg
	ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩	ジメンシー配合錠

