

B型肝炎治療ガイドラインについて

平成25年度第2回肝疾患
連携拠点病院医師向け研修会

2014.1.17 国立国際医療研究センター



帝京大学医学部
内科 滝川 一



B型肝炎の歴史

1948 強力ネオミノファーゲンシー発売

1962 ウルソ発売

1965 オーストラリア抗原の発見 (Blumberg)

1970 Dane粒子の同定 (Dane)

1972 HBsAgによる献血screening導入
(輸血後肝炎 16.2% → 5%)

1981 ステロイド離脱療法の報告 (熊田)

1986 IFN β 認可

1986 HBV母子感染防止対策事業開始

1988 IFN α 認可

1989 HBsAg+HBcAbによる献血screening導入
(輸血後肝炎 0.25% → 0%)

2000 IFN 24W投与認可

Lamivudine 認可

2004 Adefovir 認可

2006 Entecavir 認可

2005 厚生労働省研究班
B型慢性肝炎に対する治療ガイドライン

2008 IFN治療に対する医療費助成

2010 医療費助成改訂

核酸アナログ時代

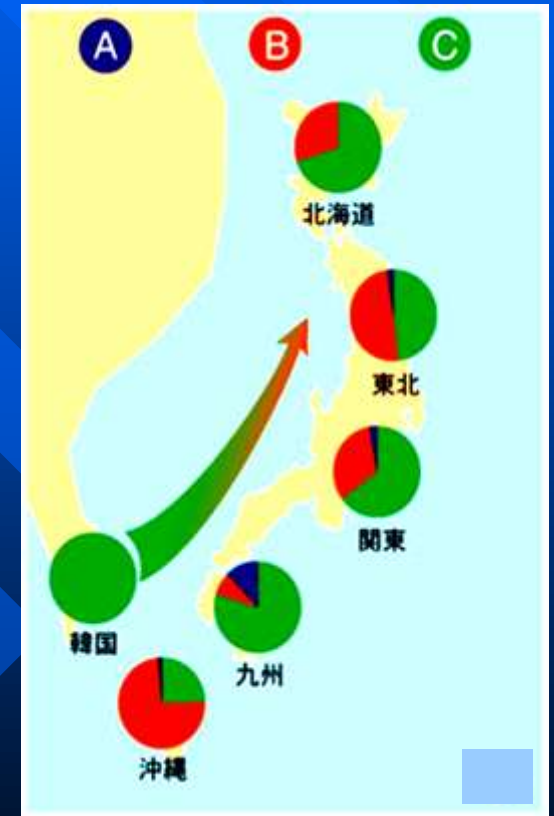
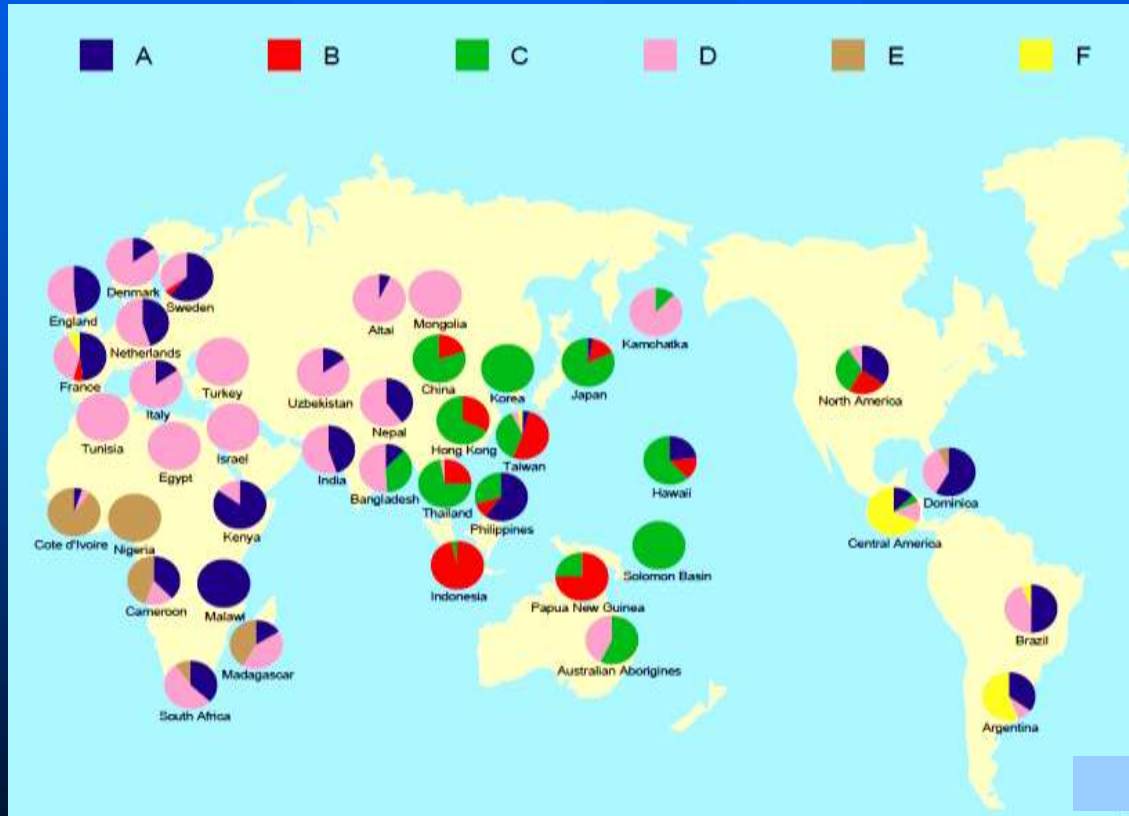
2011 PEG-IFN α 2a 使用可

ユニバーサルワクチンの検討



HBVジェノタイプの分布

- ◆ Genotype AやDは欧米に多くみられ、Genotype BやCはアジアで多く見られている。
- ◆ 従来より日本では沖縄、東北地方でGenotype Bが認められる以外、Genotype Cが多くみられている。

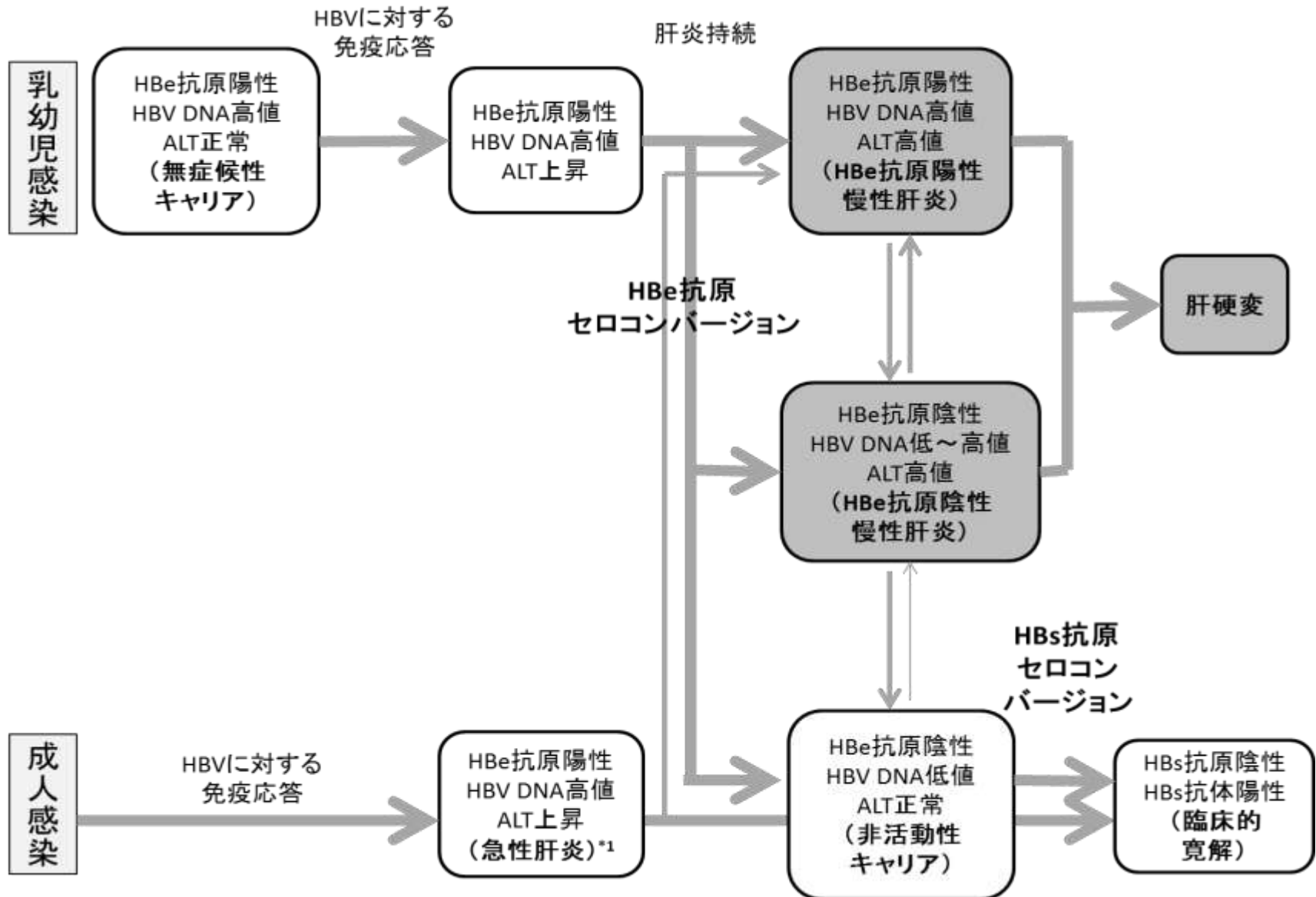


HBVジェノタイプ別の臨床像

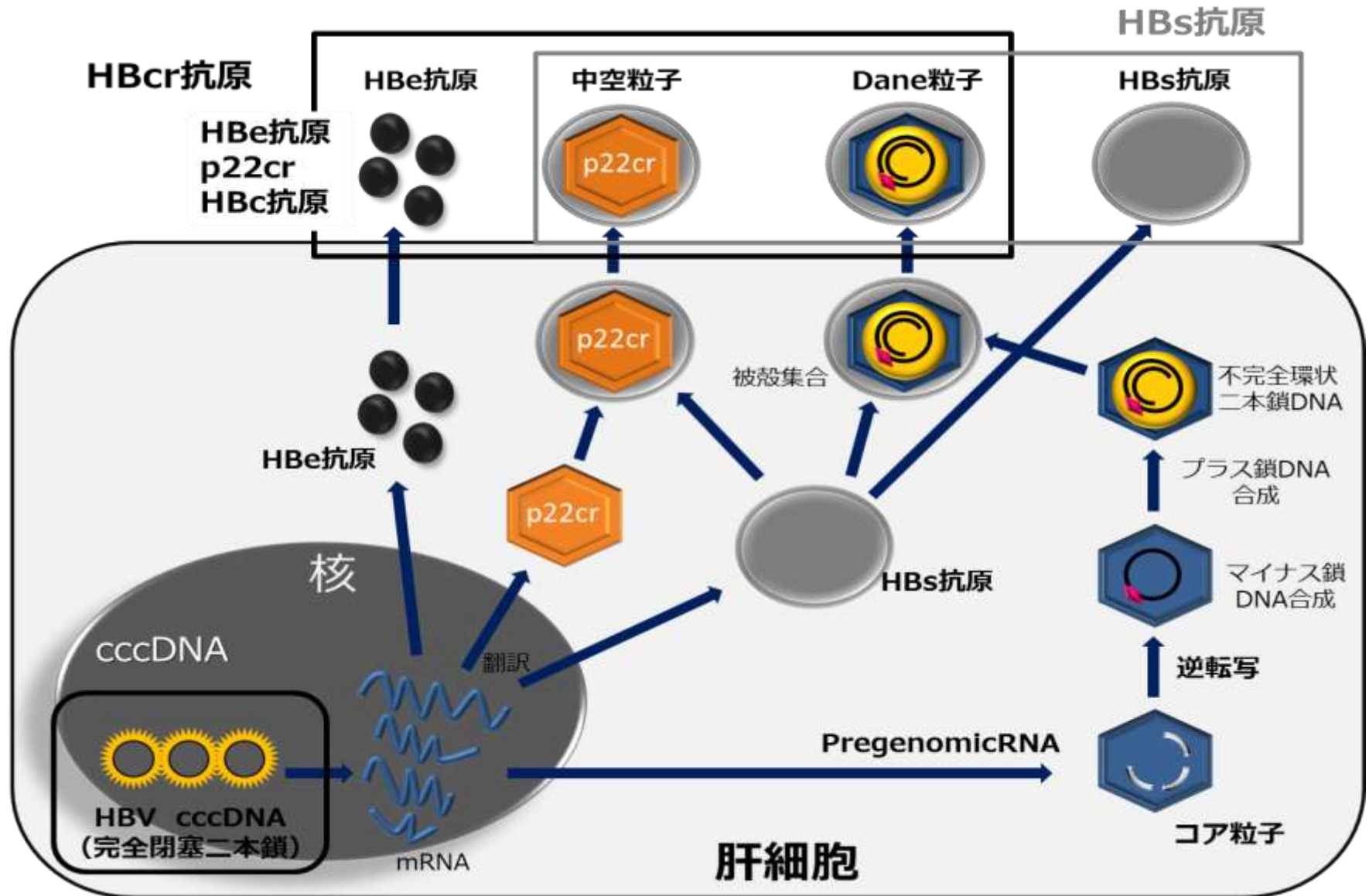
ジェノタイプCは肝硬変進行率、発癌率とも高いのが特徴

ジェノタイプ		A	B	C
急性肝炎の割合(日本)		9.6%	5.2%	84.5%
急性肝炎からの慢性化率		(+)10%	(-)	(-)
IFNによる HBe抗原陰性 化率	IFN α PEG- IFN α 2a	47%	39% 44%	17% 28%
肝硬変進行率			低い	高い
発癌率			Ba:若年層で 高い Bj:低い	高い

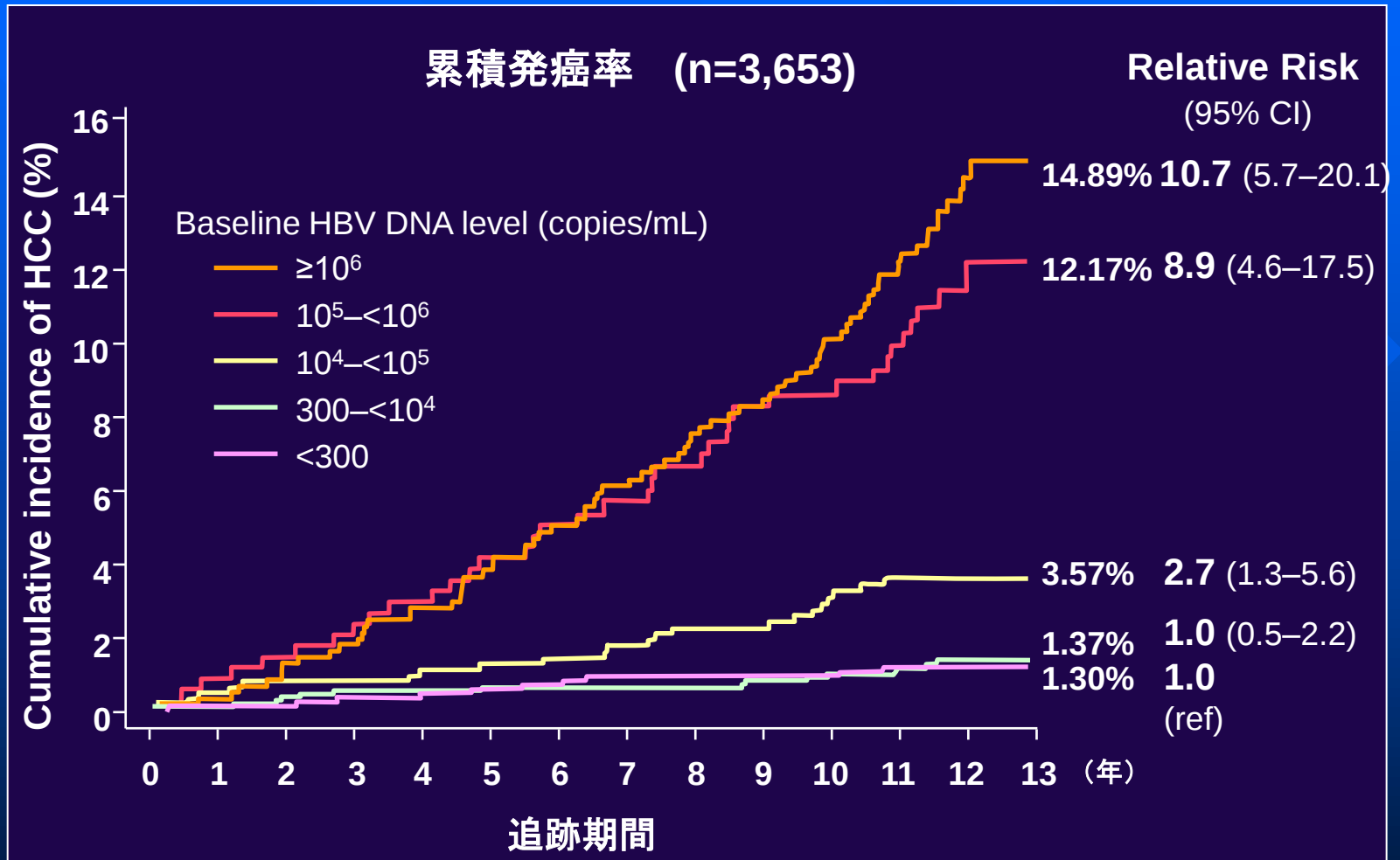
HBV持続感染者の自然経過



HBV関連マーカー



HBV DNA量に対する肝臓発症率

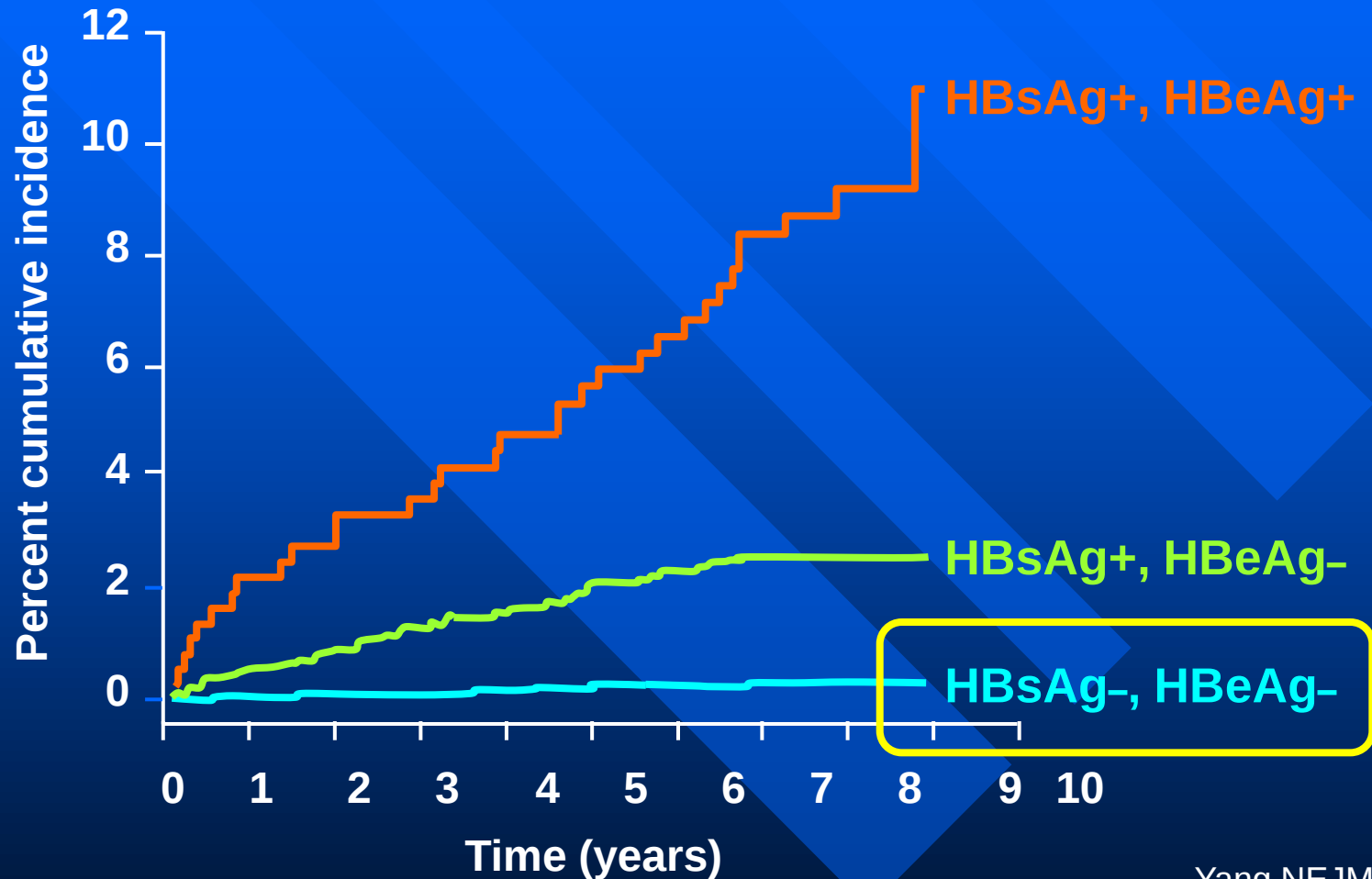


【対象・方法】HBs抗原陽性かつHCV抗原陰性患者における肝硬変、肝細胞がんの発現率を検討した前向きコホート研究（平均追跡期間11.4年）

Chen CJ, et al. JAMA 2006; 295:65–73.

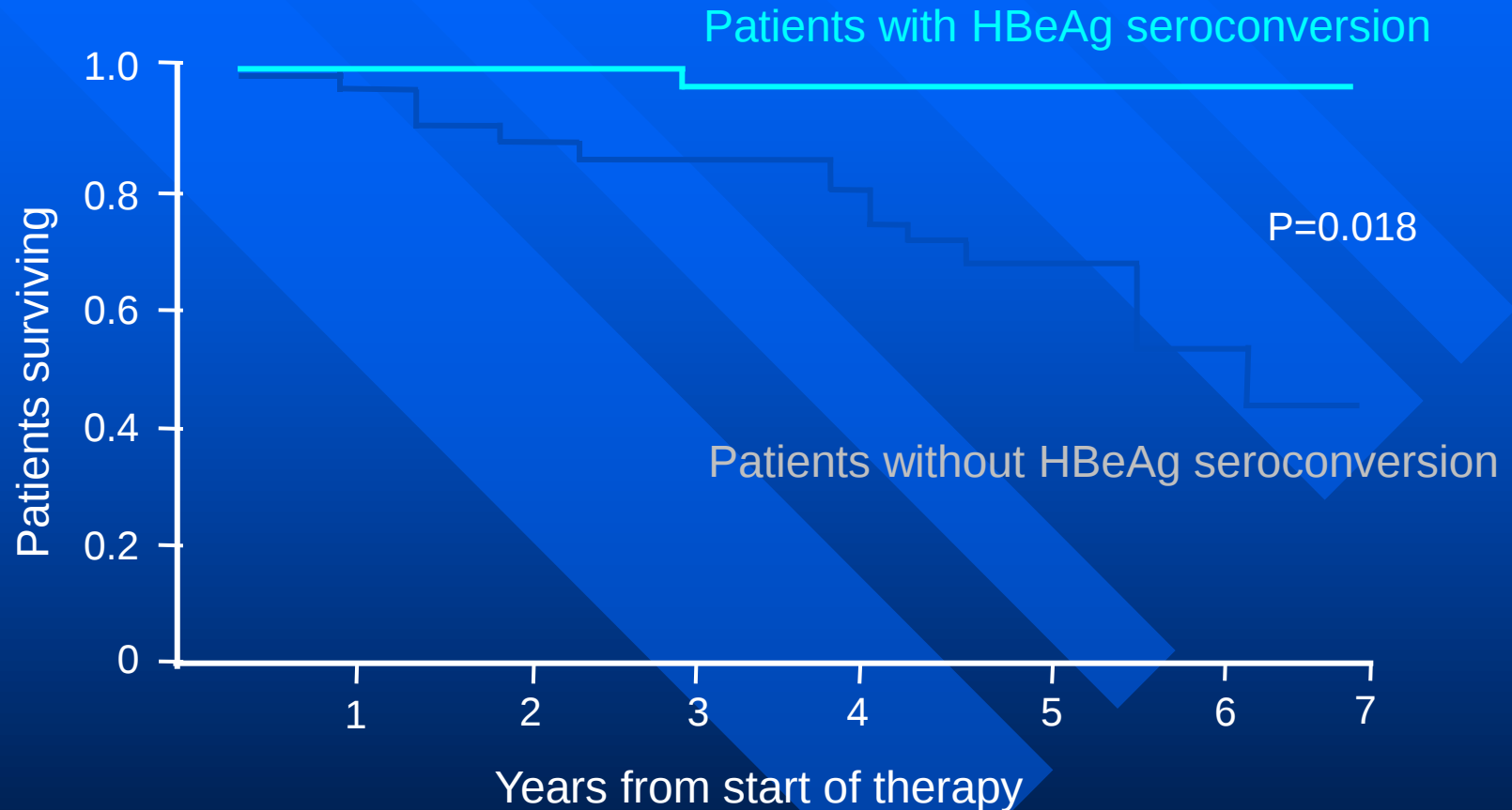


HBsAg, HBeAgに対する肝臓発症率



Yang NEJM 2002

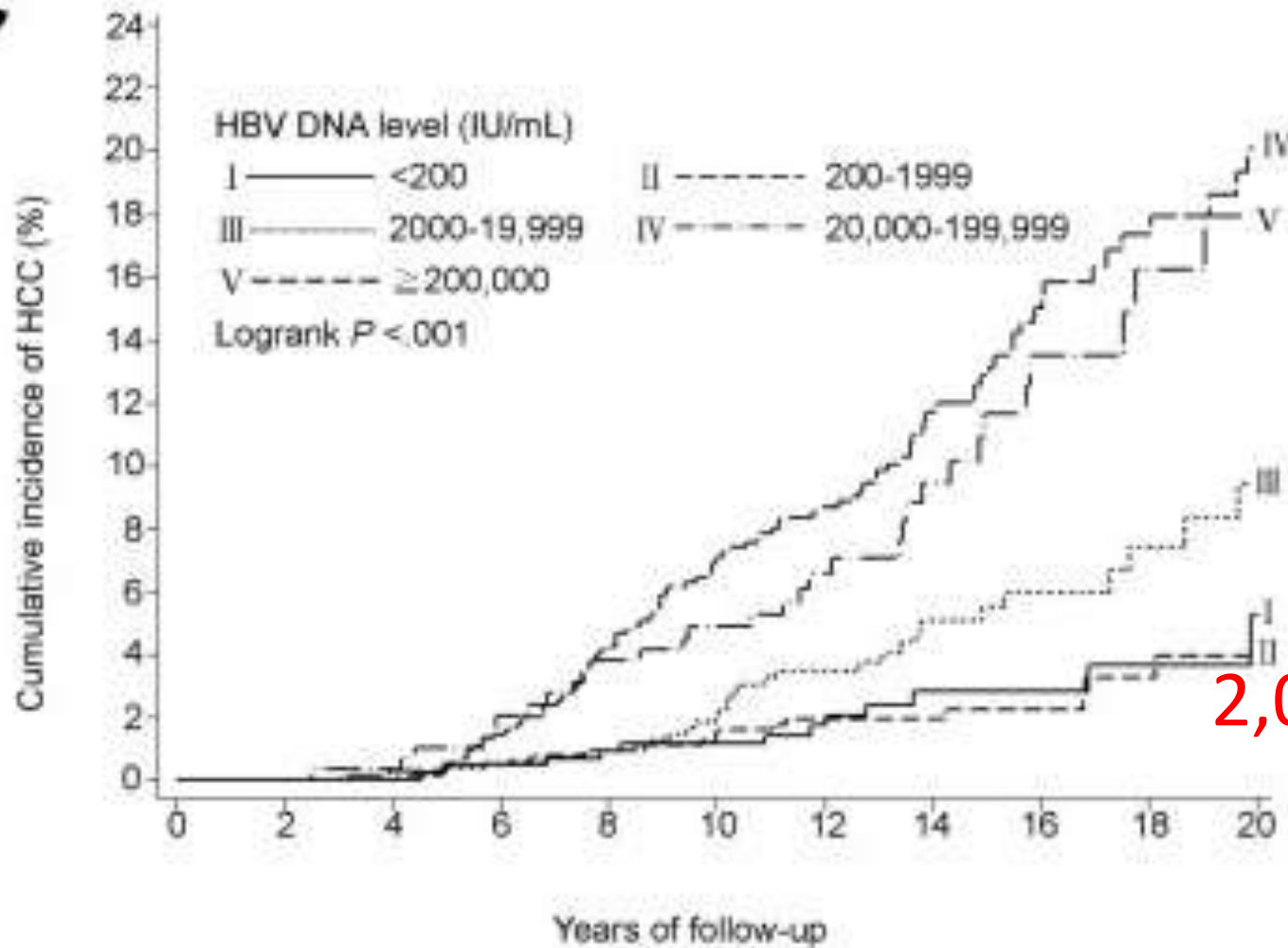
HBeAgによる累積生存率



Niederau et al. New Engl J Med 1996

HBV DNA量別の累積発癌率

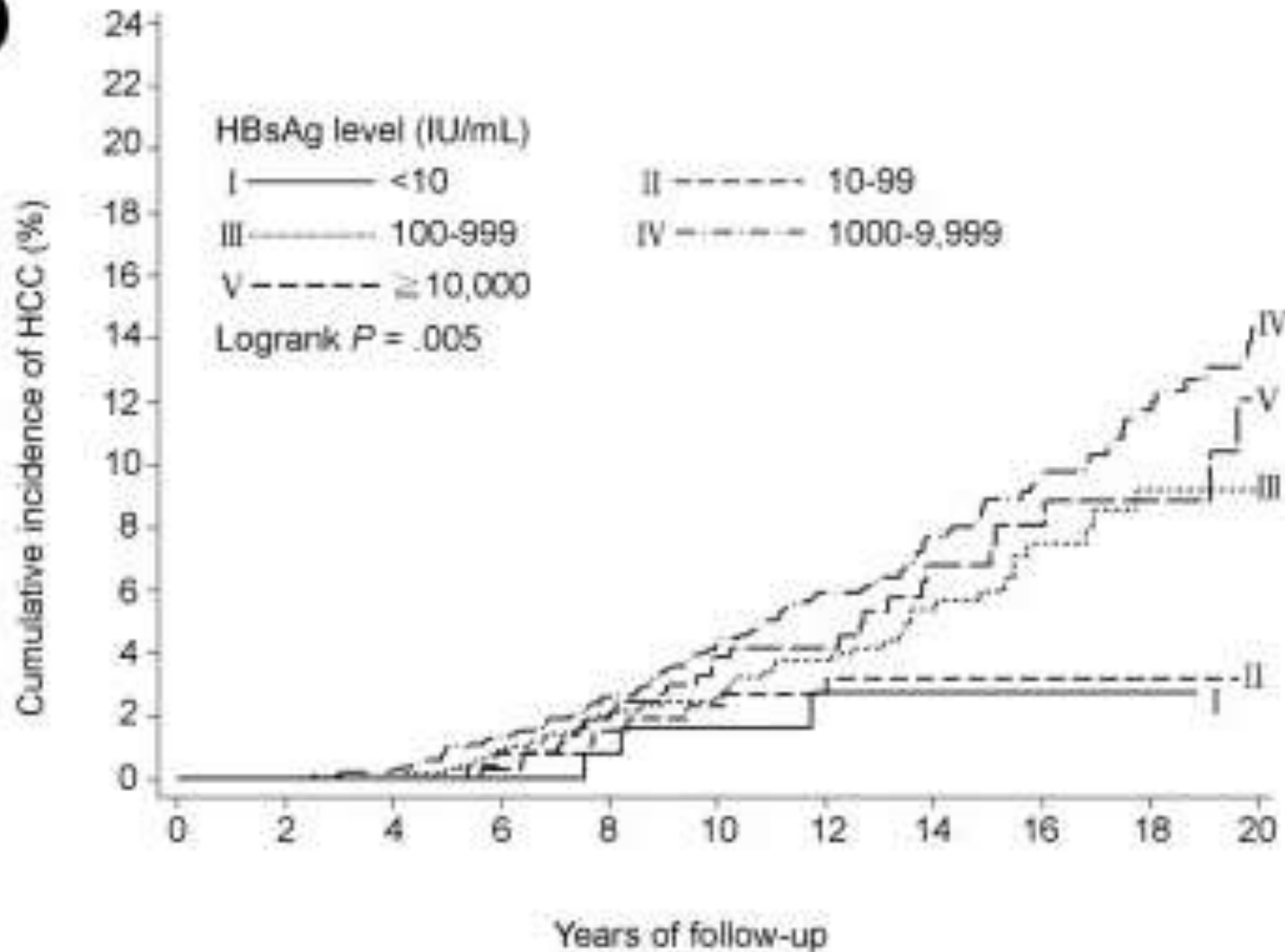
C



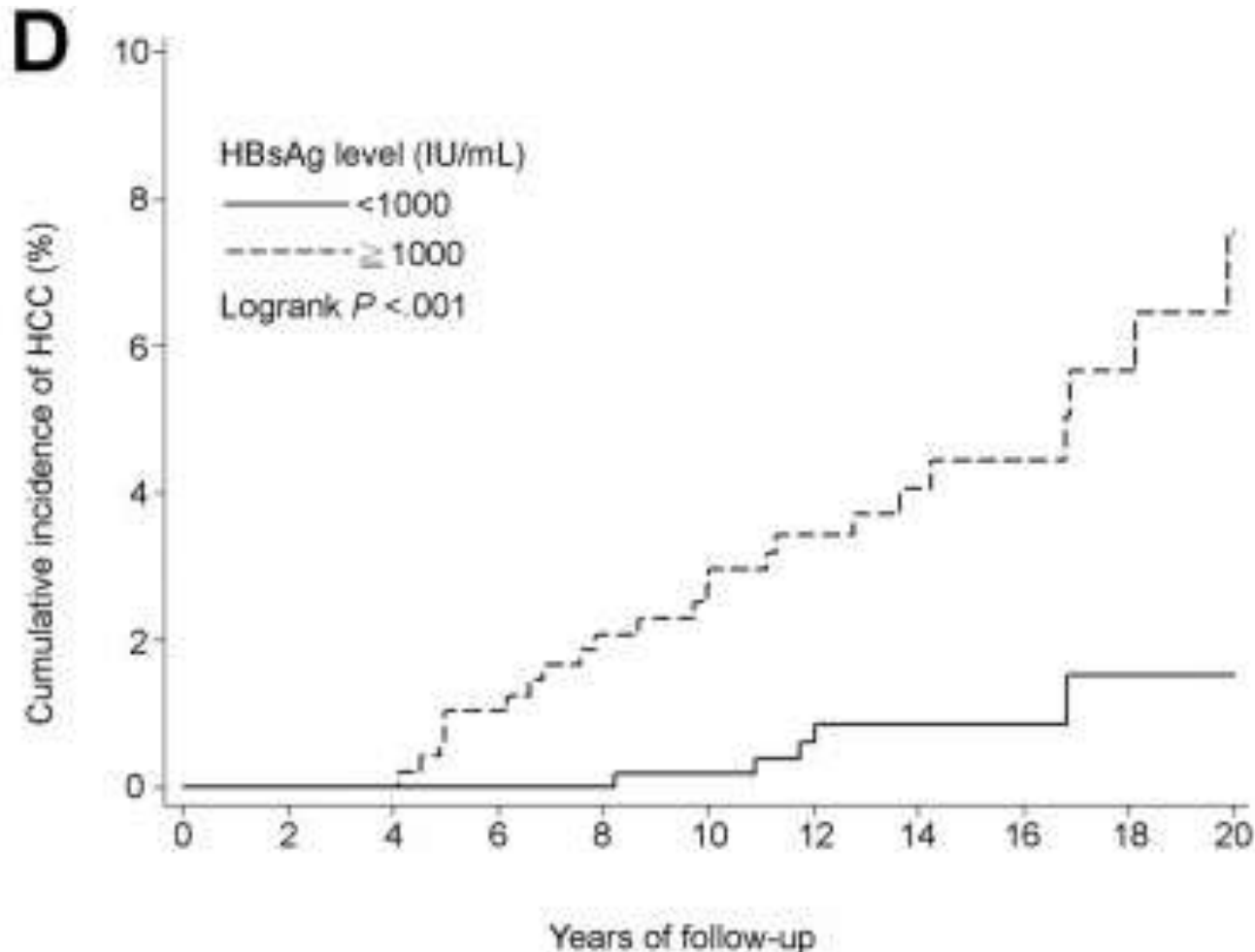
2,000未満

HBs抗原量別の累積発癌率

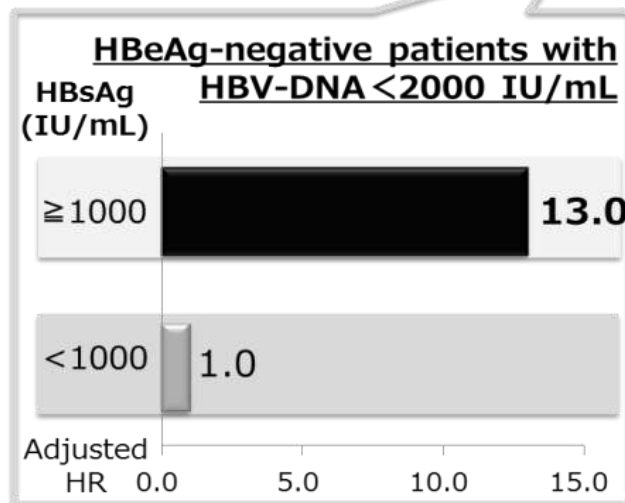
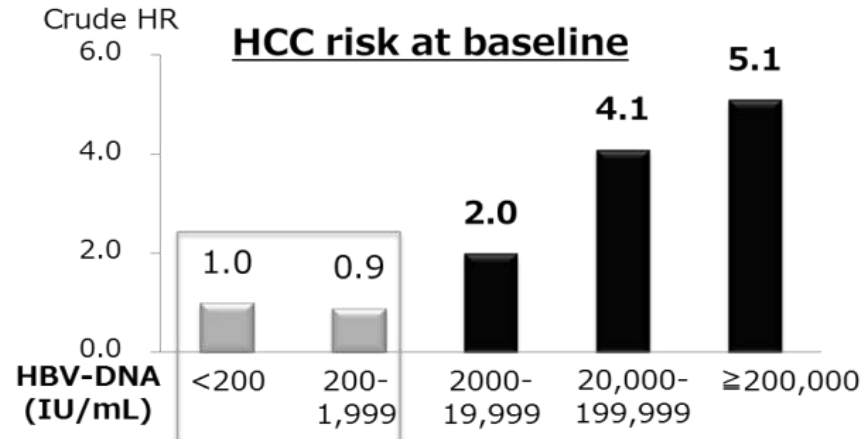
D



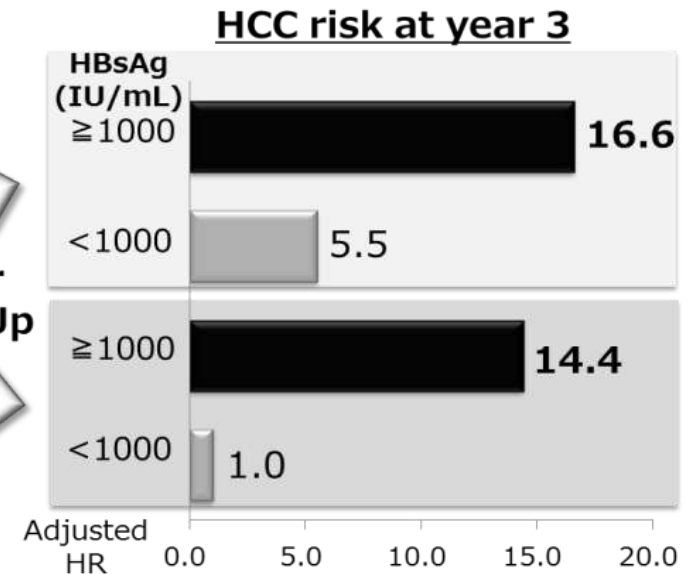
HBe抗原陰性でHBV DNA<2,000 IU/mL の症例の累積発癌率



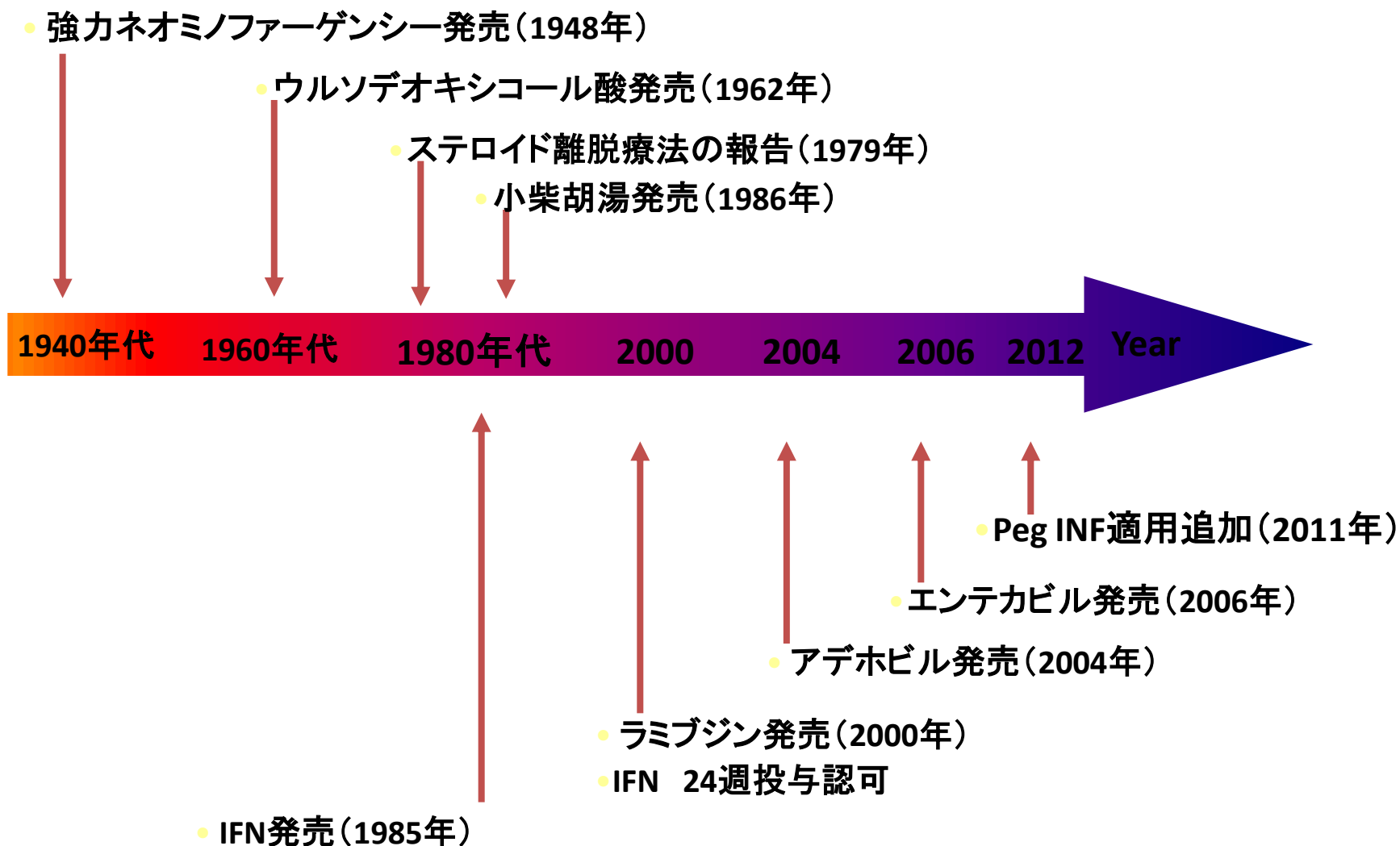
HBe抗原陰性かつ低ウイルス量の症例では 肝細胞癌の発症はHBs抗原量に相関する



3-year
Follow-Up



日本におけるB型慢性肝炎治療の歴史



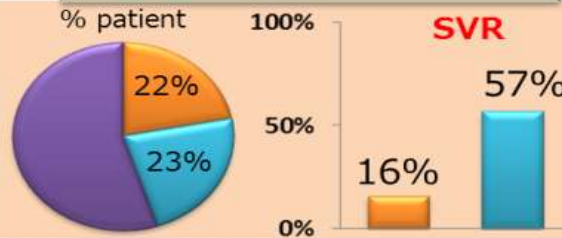
HBe抗原陽性慢性肝炎に対するPeg-IFN α 48週治療におけるHBs抗原値測定は効果予測に有用である

HBeAg Positive

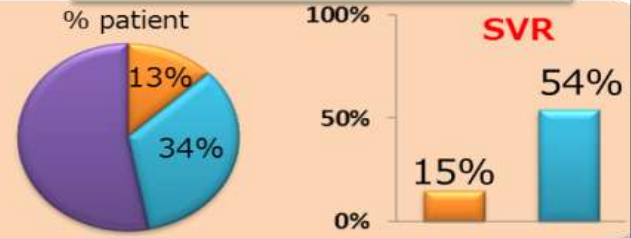
Lau G :
J Hepatol 2009

■ HBsAg > 20,000IU
■ HBsAg < 1,500IU

Prediction at week 12

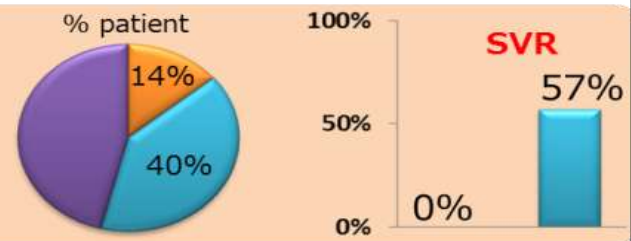


Prediction at week 24



Gane E :
J Hepatol 2011

■ HBsAg > 20,000IU
■ HBsAg < 1,500IU



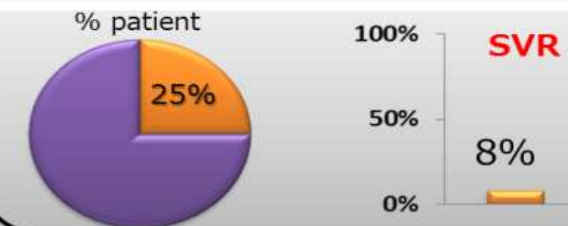
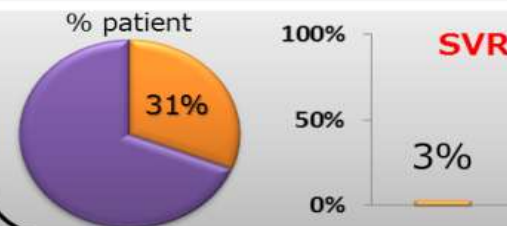
Chan HL:
Aliment Pharmacol Ther 2010

■ HBsAg > 300IU
■ HBsAg ≤ 300IU



Sonneveld MJ:
Hepatology 2010

■ HBsAg No decline



*SVR = HBeAg SC & HBV DNA < 2000 IU/mL

【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。**

「B型肝炎治療ガイドライン」 作成までの経過

2012年4月20日 第2回作成委員会においてB型肝炎治療ガイドライン作成が決定、各委員にガイドライン執筆を依頼

(新たに3名の先生方に委員会に加わっていただく)

(メールで原稿を修正・調整するもまとまらず.....)

2012年10月11日 ガイドライン作成コンセンサスミーティング
(さらにメールで原稿を修正・調整)

2013年3月22日 第2回作成委員会においてB型肝炎治療ガイドライン(第1版)の了承

2013年4月18日 第1版を日本肝臓学会HP上で公表

2013年5月 第1.1版を公表

2013年6月 和文誌「肝臓」に掲載

2014年1月 Hepatology Researchに掲載

治療目標－
何を目指すべきか？

抗ウイルス療法の目標

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 *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	4 log copies/ml未満	陰性 *5

*1. 30 U/l以下を「正常」とする。
*2. HBe抗原陽性例ではHBe抗原の陰性化、HBe抗原陰性例ではHBe抗原陰性の持続。
*3. 高感度PCR(リアルタイムPCR)法を用いて測定する。
*4. 抗ウイルス療法終了後、24～48週経過した時点で判定する。
*5. 肝硬変の場合は核酸アナログを中止しない。

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	≥4.0 log copies/ml
肝硬変	—	陽性 (≥2.1 log copies/ml)

*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。

概 要

Recommendation ③-2

- 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。
- 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 4 log copies/ml未満、の3条件すべてを満たす症例と定義される。
- 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。

概 要

Recommendation ③-3

- 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。
- 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。

治療薬ー
どの薬剤を用いるべきか？

Peg-IFNとエンテカビル：薬剤特性

	Peg-IFN	エンテカビル
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	3年で約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、および 長期投与での発癌の可能性が 否定できない
妊娠中の投与	原則として不可*	原則として不可
非代償性肝硬変への投与	禁忌	可能
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

Peg-IFN とエンテカビル: HBe抗原陽性例における治療効果

	Peg-IFN	エンテカビル
短期目標		
HBV DNA陰性化		
短期経過	14%	67～75%
長期経過	13%	93～94%
HBe抗原セロコンバージョン		
短期経過	24～36%	16～21%
長期経過	37～60%	34～44%
ALT正常化		
短期経過	37～52%	68～81%
長期経過	47%	87～95%
長期目標		
HBs抗原陰性化		
短期経過	2.3～3.0%	1.7%
長期経過(全体)	11%	0.6～5.1%
長期経過(治療反応例*)	30%	

Peg-IFN とエンテカビル: HBe抗原陰性例における治療効果

	Peg-IFN	エンテカビル
短期目標		
HBV DNA陰性化		
短期経過	19～20%	90～99%
長期経過	18～21%	100%
HBV DNA低値		
短期経過 (<20,000 copies /ml)	43～44%	
長期経過 (<10,000 copies /ml)	25～28%	
ALT正常化		
短期経過	59～60% ²	78～85%
長期経過	31%	91%
長期目標		
HBs抗原陰性化		
短期経過	2.8～4.0%	0.3%
長期経過(全体)	8.7～12%	0%
長期経過(治療反応例*)	44%	

35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT 値	
HBe 抗原陽性 ¹⁾	$\geq 4 \log$ copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFNα2a(48週)またはIFN長期投与²⁾ (24-48週) ・ HBV DNAが7 log以上の症例は、Entecavirの先行投与を考慮する³⁾ ・ 線維化進行例（血小板15万未満 or F2以上）には、最初からEntecavir ② Entecavir⁴⁾
HBe 抗原陰性	$\geq 4 \log$ copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFNα2a(48週) ・ HBV DNAが7 log以上の症例は、Entecavirの先行投与を考慮する³⁾ ・ 線維化進行例（血小板15万未満 or F2以上）には、最初からEntecavir ② Entecavir⁴⁾
陽性/陰性 肝硬変	$\geq 2.1 \log$ copies/mL	—	① Entecavir⁴⁾ (代償性・非代償性) ・ HBV DNA量が2.1 log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が 31IU/L未満でも治療対象となる。

1) HBe抗原陽性者は、12～24ヵ月間経過観察し自然経過でHBe抗原のセロコンバージョンがみられなければ治療も考慮

2) IFN自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。

3) 高ウイルス量（7 log以上）の症例は、IFNの効果は限定的である為、まずEntecavirを投与しウイルス量を十分に抑制した後にIFNに切り替えることも考慮する。

35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBe 抗原陽性	$\geq 4 \log$ copies/mL	≥ 31 IU/L	① Entecavir ⁴⁾ ② Peg-IFNα2a(48週)またはIFN長期投与(24-48週) ・ Genotype A, BではIFNの効果が期待できることから、可能な限りIFNを第一選択にすることが望ましい
HBe 抗原陰性	$\geq 4 \log$ copies/mL	≥ 31 IU/L	① Entecavir ⁴⁾ ② Peg-IFNα2a(48週) ・ Genotype A, BではIFNの効果が期待できることから、可能な限り IFNを第一選択にすることが望ましい
陽性/ 陰性 肝硬変	$\geq 2.1 \log$ copies/mL	—	① Entecavir ⁴⁾ (代償性・非代償性) ・ HBV DNA量が$2.1 \log$ copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が31IU/L未満でも治療対象となる。

4) HIV合併症例は、Entecavirの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるため、Entecavirは原則として使用すべきでない。従ってEntecavir開始時にはインフォームド コンセンを取得した上でHIV抗体の測定を行うことが望ましい。

Age (≥ 35) is an independent factor associated with a positive response to 6-months IFN therapy

Table 2. Analysis of predictors of response to interferon therapy in patients positive for HBeAg

	Responders (<i>n</i> = 9)	Non-responder (<i>n</i> = 36)	<i>P</i> value
Sex (female/male)	4/5	11/25	0.45
Age (years) ^a	30 (21–35)	39 (23–59)	0.0048
Family history of liver disease	5 (56%)	22 (61%)	1.0
Previous interferon treatment	1 (11%)	8 (22%)	0.66
Total dose of interferon (MU) ^a	408 (120–1892)	408 (120–774)	0.80
Method of interferon administration (ED + I/I) ^b	5/4	21/15	1.0
Staging of liver history (F1/2/3/4/ND)	3/1/1/1/3	21/9/4/0/2	0.11
ALT (IU/l) ^a	263 (126–500)	149 (47–701)	0.049
Serum HBV DNA (bDNA; Meq/ml) ^a	7.9 (0.5–4000)	303 (0.5–4000)	0.18
HBV genotype (A/B/C/unknown)	0/1/7/1	1/0/30/5	0.12

Table 4. Factors associated with response to interferon therapy

Variable	Multivariate odds ratio	95% Confidence interval ^a	<i>P</i> value
HBeAg (negative vs positive)	11.1	2.7–46.1	0.0009
Age (≤ 35 vs > 35 years)	5.2	1.3–21.0	0.0209

^a Values are the odds of having a response to interferon

Peg-IFN vs conventional IFN

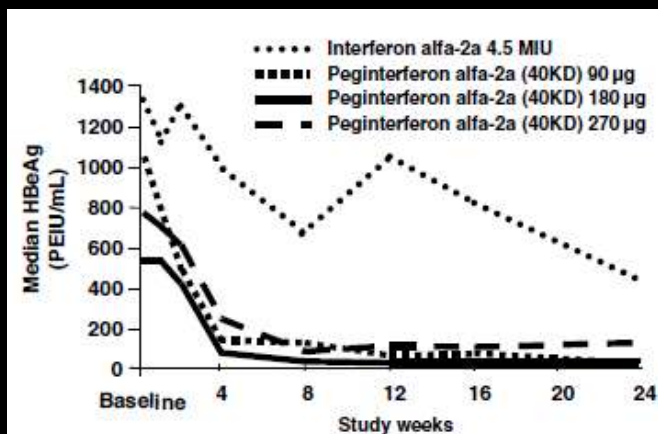


Fig. 1 On-treatment quantitative hepatitis B e antigen (HBeAg) levels.

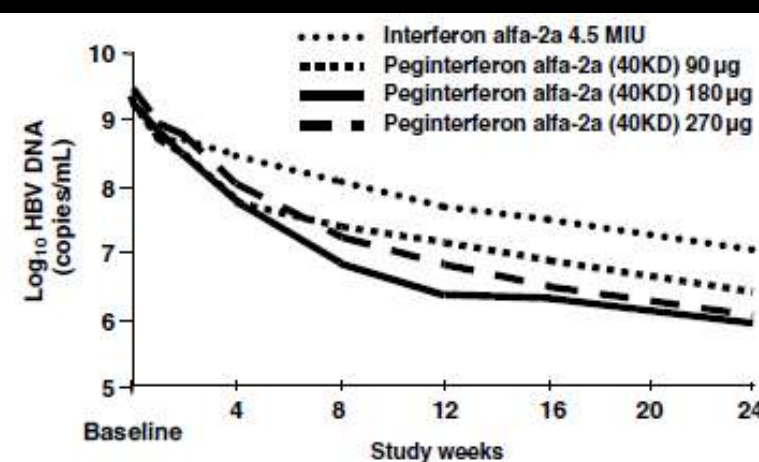


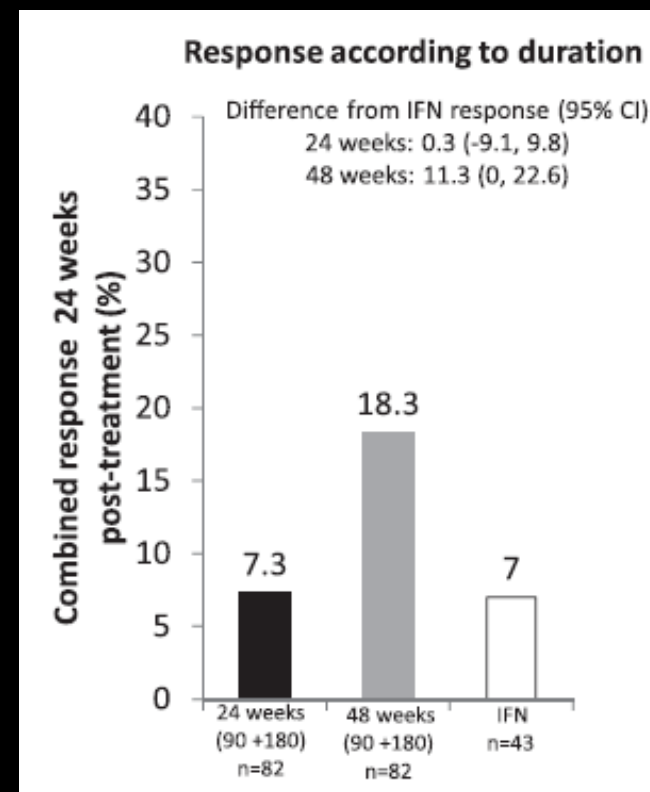
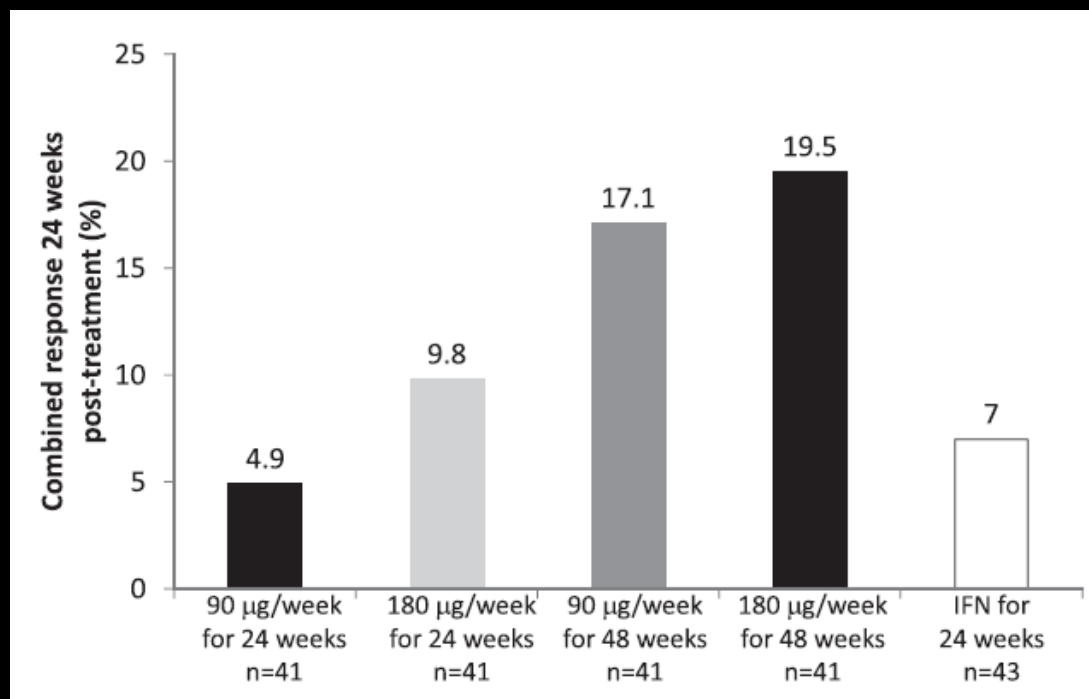
Fig. 2 Mean HBV DNA levels ($\log_{10}$ copies/mL) over time.

Table 2 Efficacy outcomes at the end of follow-up (week 48)

Outcome measure	IFN* (n = 51)	Peginterferon α -2a (40 kDa)				P-value	
		Peg 90† (n = 49)	Peg 180† (n = 46)	Peg 270† (n = 48)	All Peg† doses (n = 143)	Equality of four doses	All Peg† vs INF
HBeAg loss; n (%)	13 (25)	18 (37)	16 (35)	14 (29)	48 (34)	0.295	0.127
[95% CI (% , %)]	[14, 40]	[23, 52]	[21, 50]	[17, 44]			
Seroconversion; n (%)	13 (25)	18 (37)	15 (33)	13 (27)	46 (32)	0.428	0.185
[95% CI (% , %)]	[14, 40]	[23, 52]	[20, 48]	[15, 42]			
HBV DNA supp.; n (%)	13 (25)	21 (43)	18 (39)	13 (27)	52 (36)	0.096	0.085
[95% CI (% , %)]	[14, 40]	[29, 58]	[25, 55]	[15, 42]			
ALT norm.; n (%)	13 (25)	21 (43)	16 (35)	15 (31)	52 (36)	0.290	0.153
[95% CI (% , %)]	[14, 40]	[29, 58]	[21, 50]	[19, 46]			
Combined response;†† n (%)	6 (12)	13 (27)	13 (28)	9 (19)	35 (24)	0.088	0.036
[95% CI (% , %)]	[5, 24]	[15, 41]	[16, 44]	[9, 33]			

*IFN α -2a 4.5 MIU tiw. †Peginterferon α -2a (40 kDa) once weekly (in micrograms). ††HBeAg negative, HBV DNA < 500 000 copies/mL and ALT normalization.

Peg-IFN vs conventional IFN; 国内臨床試験



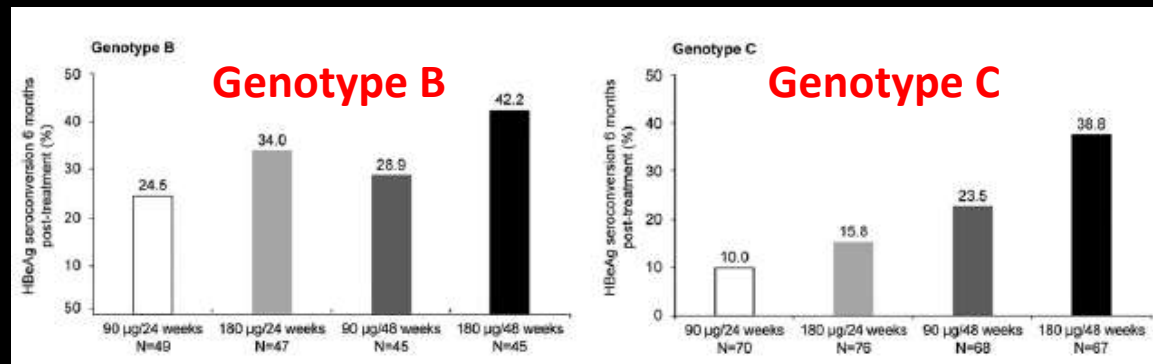
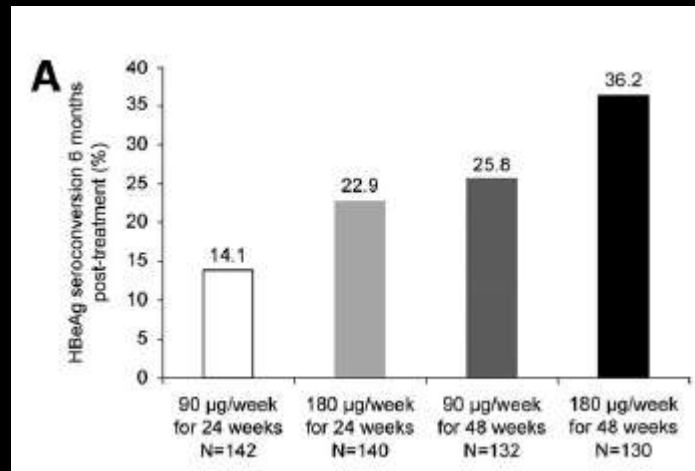
PEG-IFNα-2a 群では用量、投与期間に応じて高い有効率を示した。PEG-IFNα-2a 48 週併合群と HLBI 群の有効率の差は 11.3% (95%CI : 0.0-22.6) と HLBI 群に対し非劣性が検証され、安全に使用できた。

HBe抗原陽性例に対する Peg-IFN治療効果関連因子の報告

	Liaw ⁸⁾	Lau ⁶⁾	Buster ¹¹⁵⁾	Jansen ¹¹⁶⁾	Sonneveld ¹²⁰⁾	林 ⁷⁾
投与方法	α-2a 90/180μg	α-2a 180μg ± LAM *1 100mg	α-2a 180μg α-2b 100μg	α-2b 100μg ± LAM *1 100mg	α-2a/α-2b ± LAM*1 100mg	α-2a 90/180μg
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					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

Peg-IFN alfa-2a; dose and duration finding study (Neptune Study)



In the logistic regression analyses, dose, duration, log₁₀ baseline HBsAg, and log₁₀ baseline HBV DNA were the only significant independent predictors of HBeAg seroconversion 6 months posttreatment.

Age/HBV genotype is not associated with HBeAg seroconversion

HBe抗原陰性例に対する Peg-IFN治療効果関連因子の報告

	Bonino ¹¹⁷⁾	Rijckborst ¹¹⁹⁾	Moucari ¹¹⁸⁾	Marcellin ²¹⁾	林 ⁷⁾
投与方法	α-2a 180μg±LAM* ¹ 100mg	α-2a 180μg±RIB* ² 1000/1200mg	α-2a 180μg	α-2a 180μg±LAM* ¹ 100mg	α-2a 90/180μg
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	若齡	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

Peg-IFN 国内臨床試験; 年齢は？

HBeAg positive

		PEG-IFN α -2a				HLBI (N = 43)
		90/24 (N = 41)	180/24 (N = 41)	90/48 (N = 41)	180/48 (N = 41)	
Age in years	n/n (%), 95% CI					
<35 yo	2/25 (8.0), 1.0-26.0	3/20 (15.0), 3.2-37.9	7/24 (29.2), 12.6-51.1	5/21 (23.8), 8.2-47.2	3/30 (10.0), 2.1-26.5	
$\geq$ 35 yo	0/16 (0), 0.0-20.6	1/21 (4.8), 0.1-23.8	0/17 (0), 0.0-19.5	3/20 (15.0), 3.2-37.9	0/13 (0), 0.0-24.7	

HBeAg negative

		PEG-IFN α -2a	
		90 μ g/48 week (n = 32)	180 μ g/48 week (n = 29)
Age in years	n/n (%), 95% CI		
<35 yo		6/14 (42.9), 17.7-71.1	5/12 (41.7), 15.2-72.3
$\geq$ 35 yo		6/18 (33.3), 13.3-59.0	6/17 (35.3), 14.2-61.7

<初回治療>

<再治療>

慢性肝炎

<治療開始基準>

HBV DNA 4.0 log copies/ml 以上、
かつ
ALT 31U/L以上
(HBe抗原は問わない)

Peg-IFN *1

IFN治療 への
反応性*3(+)

<再燃時>

- ① Peg-IFN(IFN)
- ② ETV

IFN治療 への
反応性*3(-)

ETV

ETV*2

<ETV中止後の再燃時*4>

- ① ETV
- ② Peg-IFN(IFN)

肝硬変

<治療開始基準>

HBV DNA 陽性
(ALT値、ならびにHBe抗原は
問わない)

ETV*2

*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、予想される副反応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。

*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 5.8 log copies/ml以上、またはALT 80 U/l以上。

HBe抗原陽性慢性肝炎の治療薬の選択

【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。

従来型IFNによる前回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。

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不適応例では、長期寛解維持を目的としたエンテカビルが第一選択薬である。

黄疸を伴う急性増悪を来した症例ではラミブジンが推奨される。

HBe抗原陰性慢性肝炎の治療薬の選択

【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。

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不適応例では、長期寛解維持を目的としたエンテカビルが第一選択薬である。

黄疸を伴う急性増悪例ではラミブジンが推奨される。

発癌に関して

【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。

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も検討されておらず、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。

ラミブジンおよびエンテカビル治療は、発癌を抑止する。

核酸アナログ治療中止の必要条件

【患者背景の必要条件】

核酸アナログ薬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。

【核酸アナログ治療中止の必要条件】

核酸アナログ薬投与開始後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

核酸アナログ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) IU/ml 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%	中止を考慮しても良い群。 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良い群。 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。

核酸アナログ治療の中止

【Recommendation】

核酸アナログ中止のための患者背景として、

- ①核酸アナログ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項目を満たしていることが必要である。

核酸アナログ治療の中止

【Recommendation】

核酸アナログ治療についての中止の必要条件は、

- ①核酸アナログ投与開始後2年以上経過
- ②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。

上記の必要条件を満たす場合、核酸アナログ中止時の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継続が望ましい。

Sequential療法

【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、核酸アナログ製剤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。

核酸アナログ中止あるいはsequential療法終了後、ALT 80 U/l以上またはHBV DNA 5.8 log copies/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。

急性肝炎、劇症肝炎

【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ラミブジンを投与することが推奨される。ラミブジンはHBs抗原が陰性化したら中止する。

ラミブジンの投与前にはHIV感染症の合併の確認が必要である。

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。

急性肝炎、劇症肝炎

【Recommendation】

B型劇症肝炎では、急性感染またはキャリアからの発症に関わらず、可及的すみやかに核酸アナログによる抗ウイルス療法を開始する。

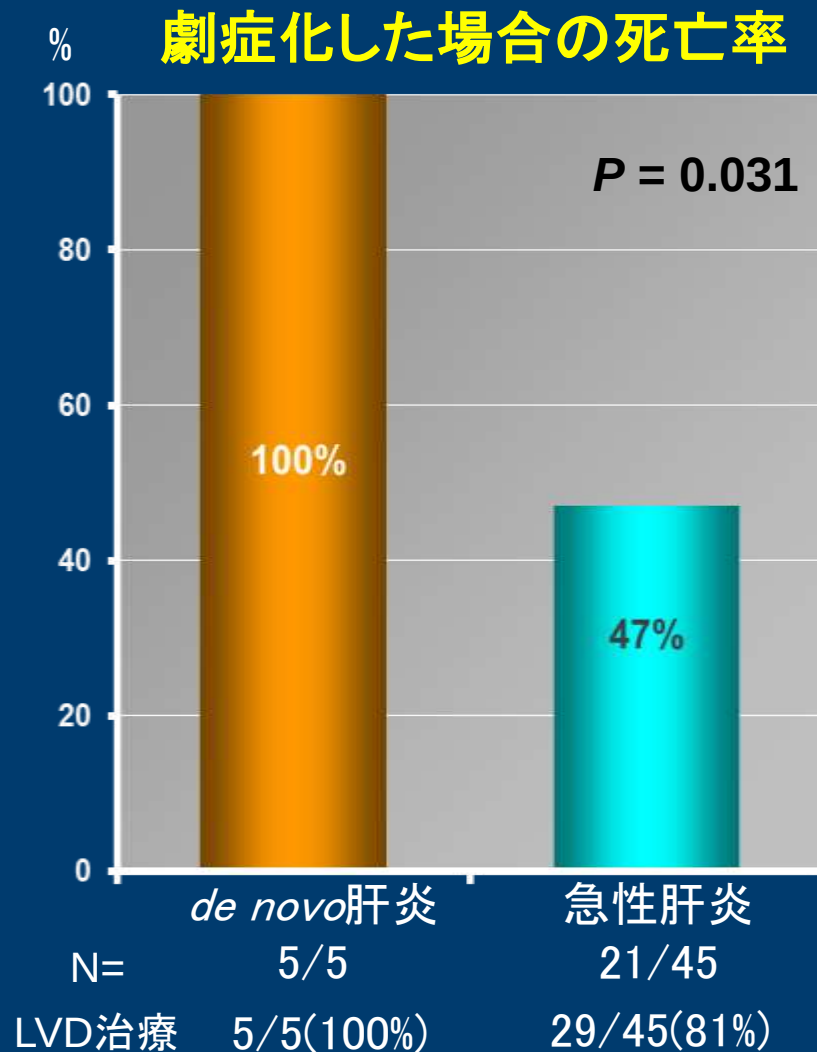
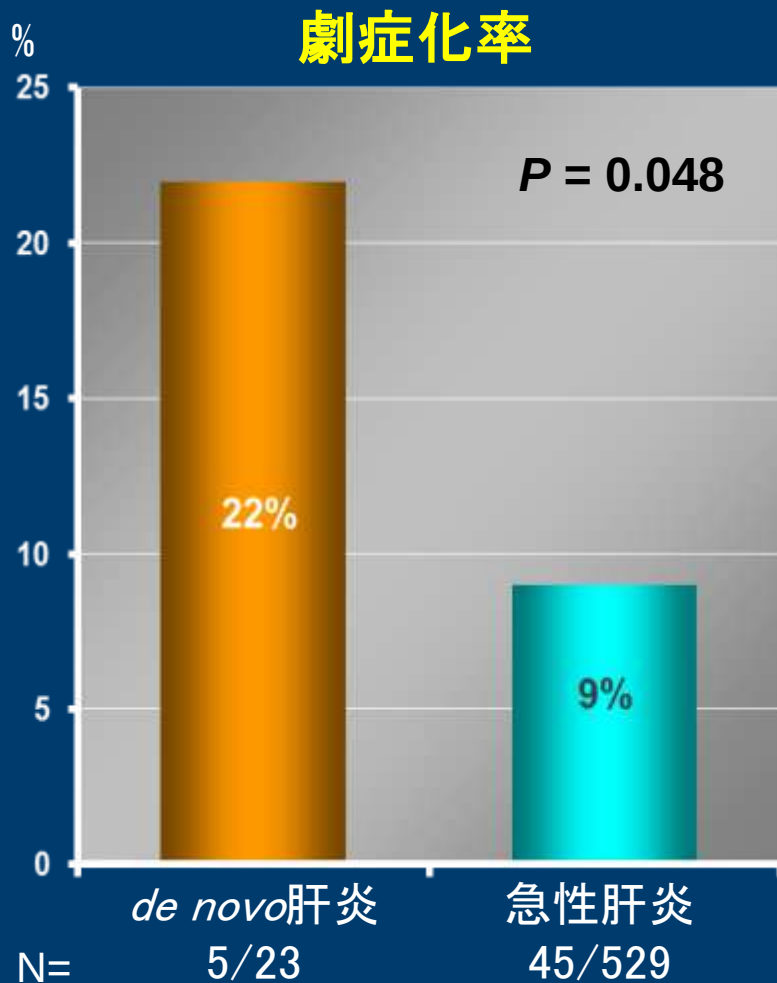
劇症化が予知される急性肝炎重症型ではプロトロンビン時間が40%以下になる前、キャリアの急性増悪例ではプロトロンビン時間が60%以下になる前を目安として、すみやかに核酸アナログを投与する。

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、肝機能障害の増悪や血球減少に十分な注意が必要である

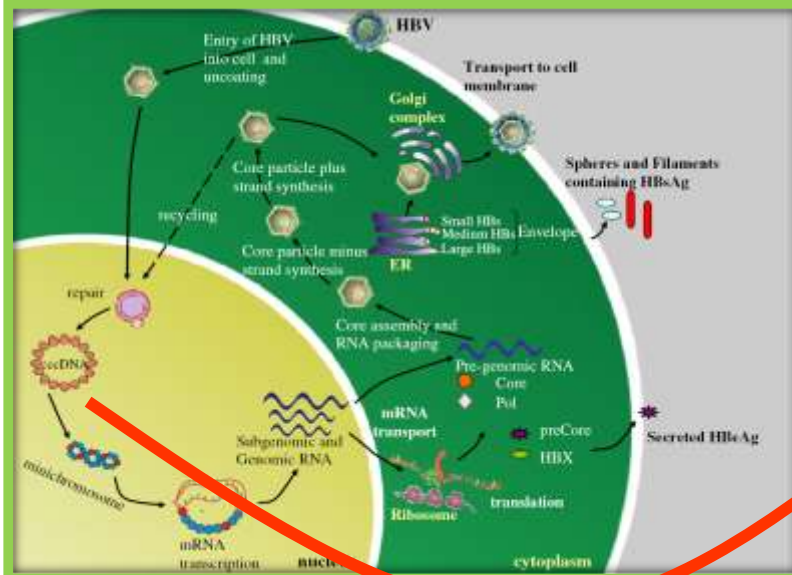
B型肝炎ウイルス(HBV)再活性化の現状

- 近年、化学療法・免疫療法・移植療法の進歩に伴い、多様な抗癌剤や免疫抑制剤を使用する機会が増加しています。
- HBs抗原陽性例に対するがん化学療法に伴うHBVの再活性化は、従来より多数報告されてきました。
- 一方、HBs 抗原陰性でHBc 抗体ないしHBs 抗体陽性例は従来HBV 既往感染とされ、臨床的には治癒の状態と考えられてきました。
- 最近、リツキシマブなど強力な免疫抑制剤の使用により、このような既往感染例からもHBV 再活性化により重症肝炎が発症することが報告され、*de novo* B 型肝炎と呼ばれています。
- 厚生労働省の全国調査によりこのような*de novo* B型肝炎は通常のB型肝炎に比して劇症化する頻度が高率で、死亡率も高いことが明らかになっています。

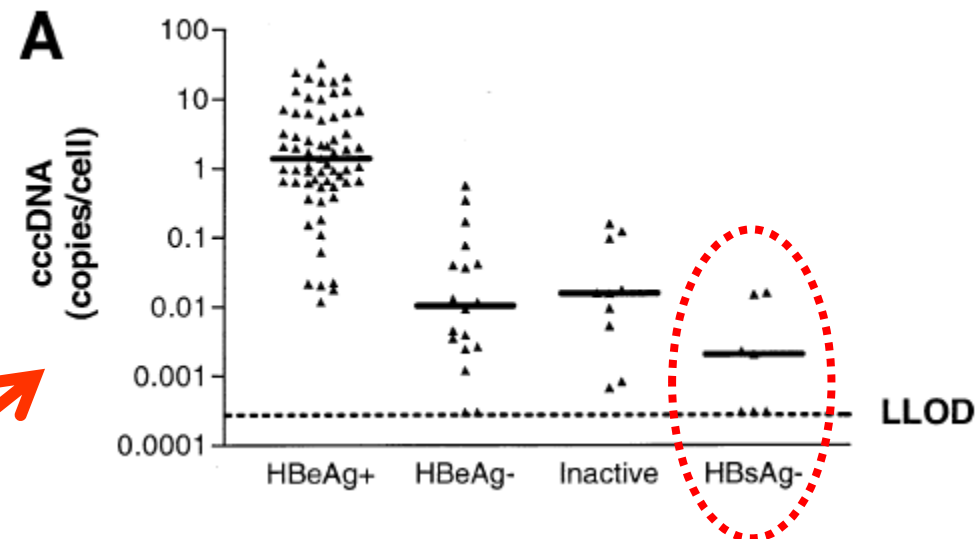
HBV既往感染例の肝炎(*de novo* 肝炎)と急性肝炎の予後の違い



HBs抗原が消失しても、肝細胞にはHBVが残留している



Schematic representation of HBV life cycle ¹⁾



Natural History Group
LLOD, lower limit of detection.

1) Raimondo G et al, J Hepatol 2007; 46:160-170.

2) Werle-Lapostolle B, Gastroenterology 2004;126(7):1750-1758

日本におけるHBV感染率

日本のHBVキャリアは約130～150万人(全人口の約1%)です¹⁾

References	HBVキャリア	HBV既往感染
	HBs抗原(+)	HBs抗原(-) HBc抗体(+) and/or HBs抗体(+)
S. Kusumoto ²⁾ (2009)	<u>1.5%</u> (56/3,874)	<u>23.2%</u> (899/3,874)
Y. Urata ³⁾ (2011)	<u>1.4%</u> (6/428)	<u>31.5%</u> (135/428)

2) 名古屋市立大学病院の輸血前検査データ (2005~2006年の2年間3,874検体)

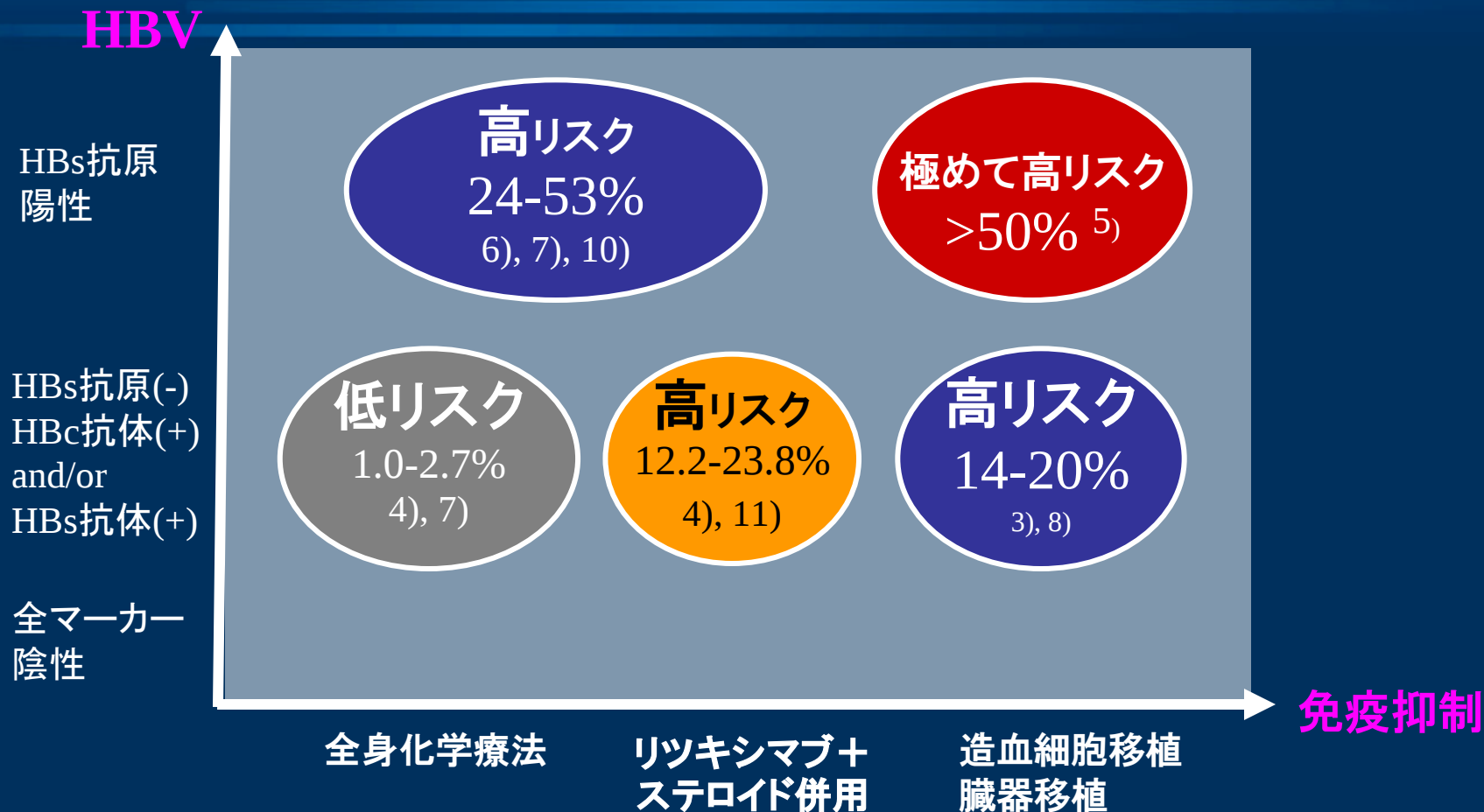
3) 2008年1月~2009年3月のリウマチ治療患者428例。HBs抗原陰性422例の年齢中央値 : 62.3歳

1) 慢性肝炎の治療ガイド2008

2) S. Kusumoto et al. Int J Hematol 2009 (90): 13-23

3) Y. Urata et al. Mod Rheumatol 2011 (21):16-23

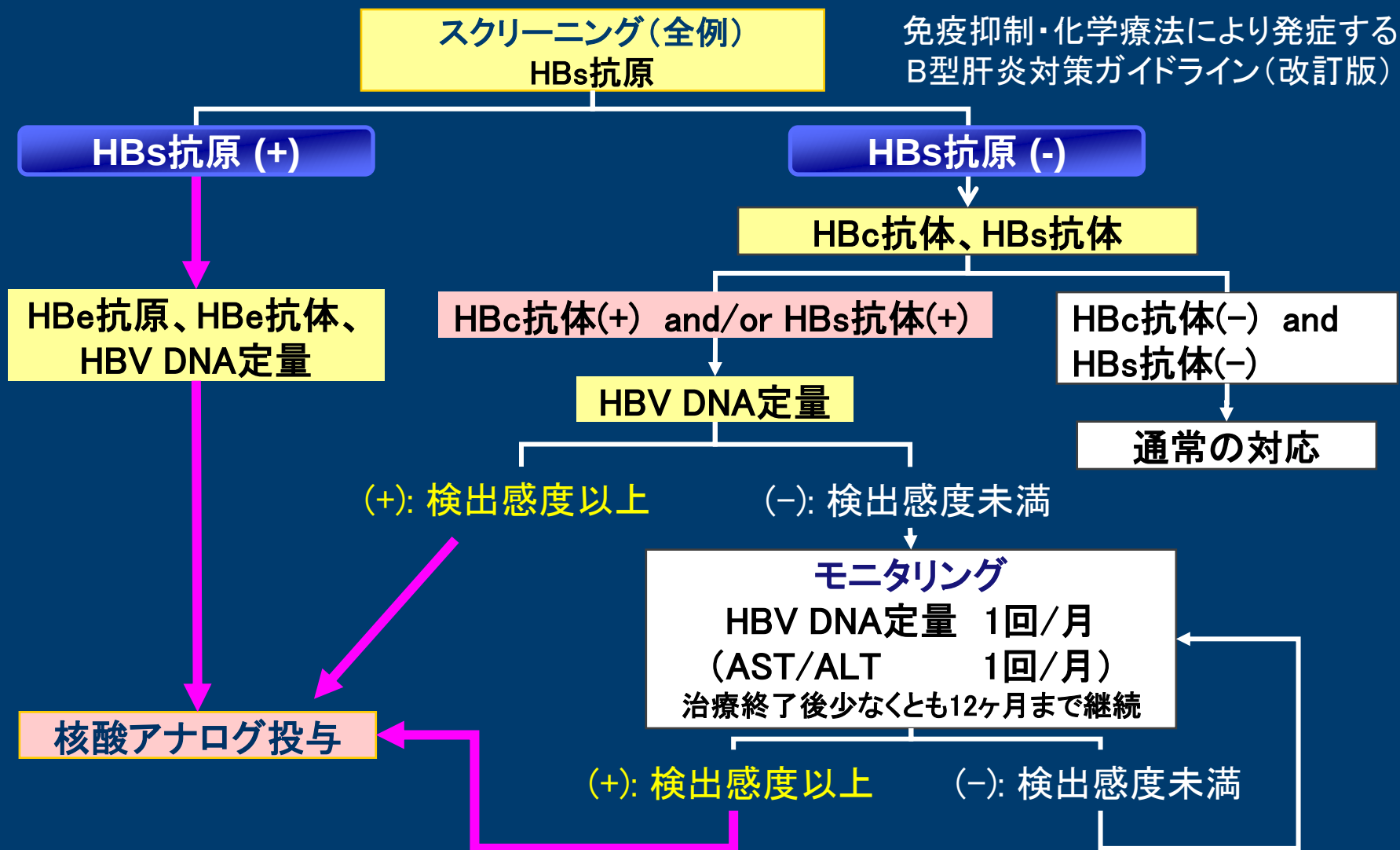
HBV再活性化の頻度とリスク



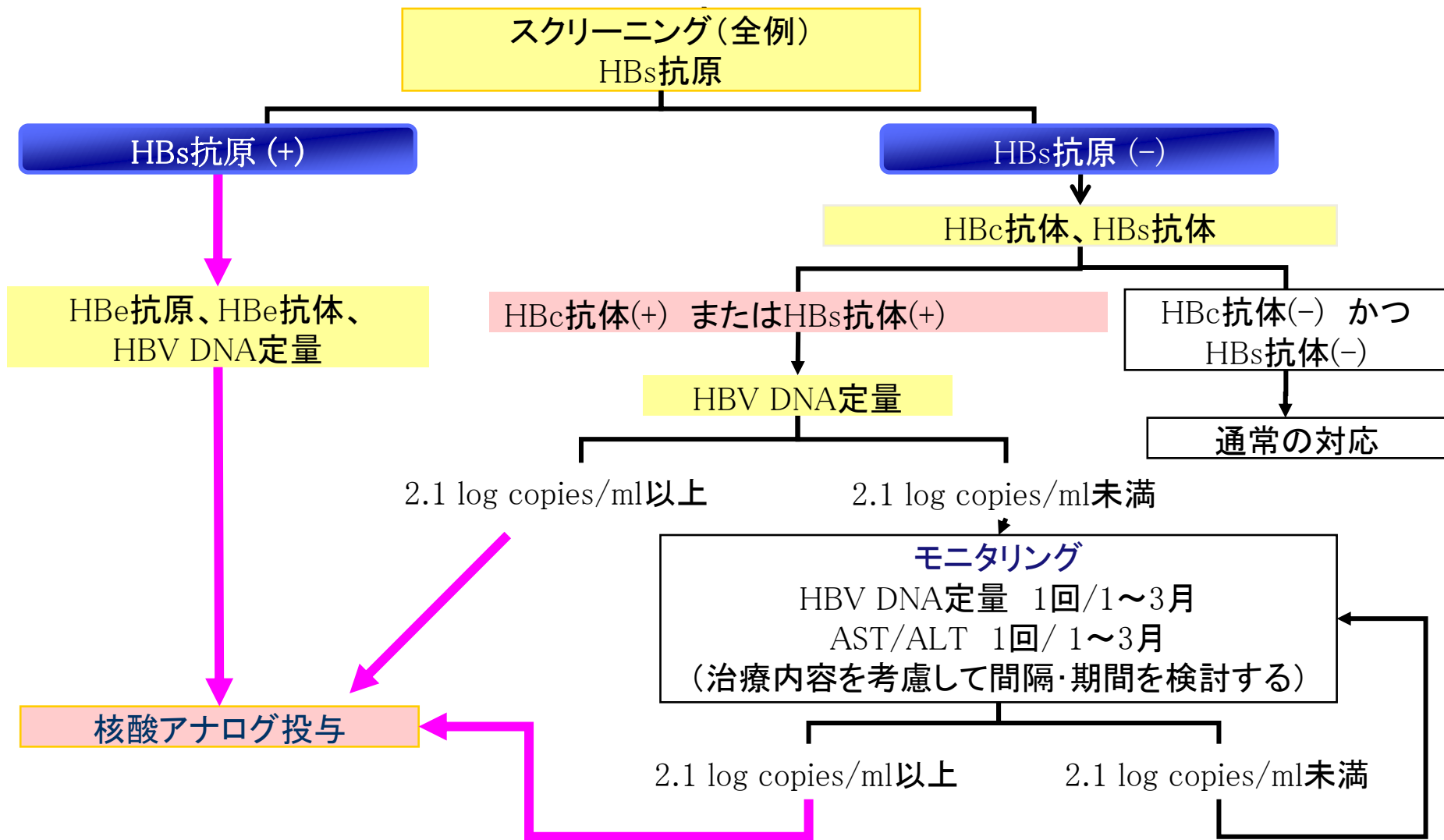
3) Dhedin N et al. Transplantation. 1998;66:616-9. 4) Hui CK et al. Gastroenterology. 2006;131:59-68. 5) Lau GK et al. Bone Marrow Transplant. 1997;19:795-9.

6) Lau GK et al. Gastroenterology. 2003;125:1742-9. 7) Lok AS et al. Gastroenterology. 1991;100:182-8. 8) Seth P et al. Bone Marrow Transplant. 2002;30:189-94.

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 ～ 2011. 9.6 ～



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 (日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドライン第1.1版、2013.5 改訂)



基本的な再活性化対策

【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が2.1 log copies/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。

治療開始前のスクリーニング検査においてHBV DNAが2.1 log copies/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のモニタリングを行い、HBV DNAが2.1 log copies/ml以上となった時点で核酸アナログの投与を開始する。

基本的な再活性化対策

【Recommendation】

核酸アナログはエンテカビルを推奨する。

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。

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が2.1 log copies/ml以上になった時点で直ちに投与を再開する。

新規分子標的治療薬

【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を月1回モニタリングする。

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。

新規分子標的治療薬

【Recommendation】

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後少なくとも6か月間は月1回のHBV DNA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。

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は直ちに中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

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	300mg/分1または300mg/分2	腎不全では減量が必要 用量はゼフィックスと異なる
エムトリシタビン	エムトリバ	FTC	200mg/分1	腎不全では減量が必要
フマル酸テノホビルジソプロキシル	ビリアード	TDF	300mg/分1	腎不全では減量が必要
エムトリシタビン＋フマル酸テノホビルジソプロキシル	ツルバダ	TDF+FTC	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

HIV重複感染の治療

【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。

ARTを行う際には抗HIV薬による薬剤性肝障害に注意する。

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。

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。

HIV重複感染の治療

【Recommendation】

ARTのレジメンは、テノホビル(TDF)/エムトリシタビン(FTC)あるいはテノホビル(TDF)＋ラミブジン(3TC)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、非核酸性逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬の1種類から選んでキードラックとする。

ARTの副反応などで“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。必要に応じてエンテカビル、阿德ホビルの併用も検討すべきである。

肝炎診療ガイドライン作成委員会

(五十音順)

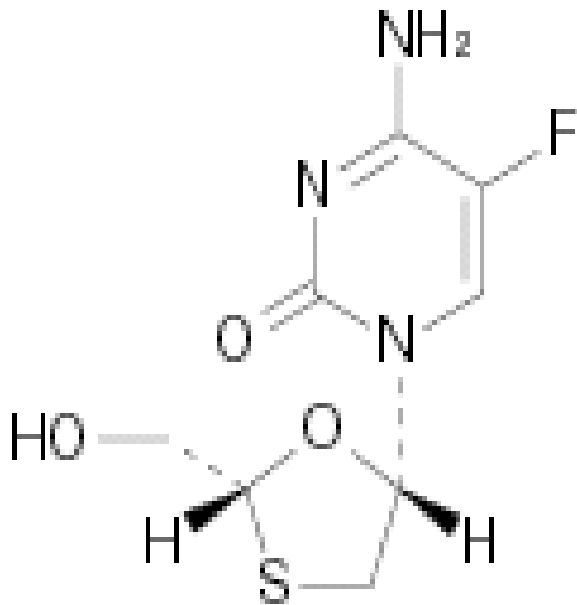
朝比奈靖浩	東京医科歯科大学消化器内科・大学院肝臓病態制御学
泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科
桶谷 眞	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学
熊田 博光	虎の門病院肝臓センター
黒崎 雅之	武蔵野赤十字病院消化器科
**小池 和彦	東京大学大学院医学系研究科消化器内科学
鈴木 文孝	虎の門病院肝臓センター
*滝川 一	帝京大学医学部内科
田中 篤	帝京大学医学部内科
田中 榮司	信州大学医学部内科学講座2
田中 靖人	名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学(ウイルス学)・ 肝疾患センター
坪内 博仁	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科寄附講座 HGF組織修復・ 再生医療学講座
林 紀夫	関西労災病院
平松 直樹	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
四柳 宏	東京大学大学院医学系研究科生体防御感染症学

* 委員長 ** 特別委員

テノビル (TDF, ビリアード)

ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤

2013. 9.10にB型慢性肝炎治療薬として承認申請



3月の部会にかかる予定

肝臓学会GLも効能追加に
合わせて改訂予定

御清聴ありがとうございました

