

平成27年度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)

科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究班

平成28年B型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン

平成28年B型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針

血中HBV DNA量が持続的に一定以下となればALT値も正常値が持続し、肝病変の進展や発癌が抑制され、さらにHBs抗原が陰性化すればより一層発癌率が低下する。従って治療目標は、核酸アナログ製剤とIFN(Peg-IFN)を使用し、HBe抗原陰性化とHBV DNA量を持続的に低値に保つことを第一とし、最終的にはHBs抗原陰性化を目指す。

ただし、HBV 持続感染者は通常、1)免疫寛容期、2)HBe抗原陽性慢性肝炎期、3)HBe抗体陽性慢性肝炎期、4)非活動性慢性肝炎期、5)回復期(HBs抗原陰性期)のいずれかの時期にあり、多くは自然経過で1)~5)の経過をとるため、治療に際してはHBV carrierのnatural historyを十分理解した上で、個々の症例に適した治療開始時期や治療法を決める事が重要である。

治療薬剤にはIFN(Peg-IFN)と核酸アナログ製剤(Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Tenofovir DF)がある。IFN(Peg-IFN)の抗ウイルス効果は弱いが耐性株の出現はなく免疫増強作用がある。核酸アナログ製剤は強い抗ウイルス効果を発揮するが耐性株出現の危険性を有する。ただし、Entecavir、Tenofovir DFでは耐性ウイルス出現の可能性は極めて低い。

治療適応決定にはHBV DNA量、ALT値、肝病変(炎症、線維化)の程度が重要で、年齢、性、HBV遺伝子型(母子感染でGenotype Cかつ高ウイルス量例はIFNに抵抗性)なども参考にする。治療に際しては、特に35歳未満、Genotype A、B、ALT値31 IU/L以上の症例では、HBs抗原陰性化を目指すことが望ましい。一方、35歳以上でGenotype C、ALT値31 IU/L以上の症例は病期の進展と肝発癌抑制を第一目標とするが、HBs抗原陰性化は極めて困難なことから、治療効率と患者負担を考慮して治療法を選択することが重要である。

平成28年B型肝炎の抗ウイルス療法の基本指針

Peg-IFN α 2a

48週投与を基本とし、HBe抗原陽性、陰性にかかわらずHBV DNA量が4 Log copies/mL以上でALT値31 IU/L以上を呈する症例をその適応とする。35歳未満の患者においては原則第一選択となる。

核酸アナログ製剤

Lamivudine (LAM)は耐性株出現頻度が高く、Adefovir (ADV)は単独投与では耐性株と腎障害の点から第一選択の薬剤とはならない。

効果と副作用の面から第一選択はEntecavir (ETV)または Tenofovir DF (TDF)である。

耐性株への対応

- LAM耐性例は、ETV+TDF併用またはLAM+TDF併用に切り替える。
- ETV耐性例は稀であるが、出現時はETV+TDF併用に切り替える。
- TDFは投与開始7年までは耐性変異株出現の報告はないが、海外ではHBV DNA量が減少し難い例やブレイクスルー例が報告されている。このような場合にはETV+TDF併用に切り替えも可である。
- LAM+ADV及びETV+ADV投与例は、耐性出現時にはETV+TDF併用に切り替える。

平成28年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⁾	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFN α 2aまたはIFN投与 ²⁾ (24~48週) ▶ 特にALT値 > 5ULNは第一選択。ただしHBV DNA量が7 Log copies/mL以上の症例は、ETVまたはTDFの先行投与も考慮する ³⁾ 。 ▶ 線維化進行例(血小板15万未満またはF2以上)にはETVまたはTDFが第一選択。 ② ETVまたはTDF ▶ ALT低値例に適応。
HBe抗原陰性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFN α 2a (48週) ▶ HBV DNA量が7 Log copies/mL以上の症例は、ETVまたはTDFの先行投与を考慮する ³⁾ 。 ▶ 線維化進行例(血小板15万未満またはF2以上)には、ETVまたはTDFが第一選択。 ② ETVまたはTDF
HBe抗原陽性/陰性 肝硬変	≥ 2.1 Log copies/mL	—	① ETVまたはTDF 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31 IU/L未満でも治療対象となる。

- 1) HBe抗原陽性者は、6~12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を考慮。
- 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 copies/mL以上)症例は、IFNの効果は限定的であり、まずETVまたはTDFを投与し、ウイルス量を十分に抑制した後にPeg-IFNに切り替えることを考慮する。
- 4) 非代償性肝硬変ではTDFまたはETV投与により乳酸アシドーシスを来すことがあり定期的フォローが必要。

平成28年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	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① ETVまたはTDF ¹⁾ ② Peg-IFN α 2aまたはIFN長期投与(～48週) ▶ Genotype A、BではIFNの感受性が高く、投与可能な症例にはIFN(Peg-IFN)製剤の投与が好ましいが、7 Log copies/ml以上の症例ではETVまたはTDF単独、あるいはこれらを先行投与後にIFN(Peg-IFN)を選択。
HBe抗原陰性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① ETVまたはTDF ¹⁾ ② Peg-IFN α 2a(48週) ▶ Genotype A、BではIFNの感受性が高く、投与可能な症例にはIFN(Peg-IFN)の投与が好ましい。
HBe抗原陽性/陰性 肝硬変	≥ 2.1 Log copies/mL	—	① ETVまたはTDF ¹⁾ (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31 IU/L未満でも治療対象となる。

1) 抗HIV薬を投与していないHIV合併症例にETVまたはTDFを投与した場合、HIV耐性ウイルスが出現する可能性があるため、このような症例にETVまたはTDF単剤での投与は避けること。

平成28年核酸アナログ製剤による治療ガイドライン(1)

投与中の 核酸アナログ製剤	HBV DNA量	VBT ²⁾	治療戦略 ³⁾
LAM単剤	< 2.1 Log copies/mLの持続 ¹⁾	-	原則ETV 0.5mg/日または TDF 300mg/日に切り替え
	≥ 2.1 Log copies/mL	なし	ETV 0.5mg/日または TDF 300mg/日に切り替え
		あり	ETV+TDF併用または LAM+TDF併用に切り替え
ETV単剤	< 2.1 Log copies/mLの持続 ¹⁾	-	ETV投与を継続
	≥ 2.1 Log copies/mL	なし	投与開始から3年以上経過している場合は、 ETV+TDF併用に切り替えも可
		あり	ETV+TDF併用または LAM+TDF併用に切り替え
TDF単剤	< 2.1 Log copies/mLの持続 ¹⁾	-	TDF投与を継続
	≥ 2.1 Log copies/mL	なし	投与開始から3年以上経過している場合は、 ETV+TDF併用に切り替えも可
		あり	ETV+TDF併用に切り替え

1) 持続期間は、6ヵ月以上を目安とする。

2) VBT: viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 Log copies/mL以上の上昇)

3) TDFを長期に投与すると、腎機能の悪化や病的骨折を起こす可能性があるため、注意して観察を行うこと

平成28年核酸アナログ製剤による治療ガイドライン(2)

投与中の 核酸アナログ製剤	HBV DNA量	VB ²⁾	治療戦略 ³⁾
LAM+ADV併用	< 2.1 Log copies/mLの持続 ¹⁾	-	LAM+TDF併用または ETV+TDF併用に切り替えも可
	≥ 2.1 Log copies/mL	なし	投与開始から3年以上経過している場合は、 ETV+TDF併用に切り替えも可
		あり	ETV+TDF併用に切り替え
ETV+ADV併用	< 2.1 Log copies/mLの持続 ¹⁾	-	ETV+TDF併用に切り替えも可
	≥ 2.1 Log copies/mL	なし	投与開始から3年以上経過している場合は、 ETV+TDF併用に切り替えも可
		あり	ETV+TDF併用に切り替え

1) 持続期間は、6ヵ月以上を目安とする。

2) VBT: viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 Log copies/mL以上の上昇)

3) TDFを長期に投与すると、腎機能の悪化や病的骨折を起こす可能性があるため、注意して観察を行うこと

平成28年Tenofovir DFの使用に際して [補足]

Tenofovir DFは、Entecavirに比較して妊婦に対する安全性が高い。従って妊娠を希望する場合あるいは妊娠中に核酸アナログ製剤を使用する場合は Tenofovir DFを選択する。

Tenofovir DFは、Adefovirと同様で、尿細管障害に引き続いて糸球体障害、骨軟化症を起こす場合がある。中程度以上の腎機能障害 ($eGFR < 50 \text{ml/min/1.73m}^2$) の場合は、Tenofovir DFの投与は推奨されない。Tenofovir DF 使用中は3～6ヶ月毎に血清リン、eGFRの測定を行い、Adefovirに準じて減量を行う。

平成28年AdefovirまたはTenofovir DF投与例でのFanconi症候群
発症予防のためのAdefovir/Tenofovir DF減量の目安

- 血清リン値 $<2.5\text{mg/dL}$ が持続し、治療開始時と比較して、eGFR が30%以上低下する症例
- 血清リン値 $<2.0\text{mg/dL}$ が持続する症例



Adefovir 10mg/日から10mg/隔日投与
Tenofovir DF 300mg/日から300mg/隔日投与へ減量

平成28年ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

A) B型肝炎

治療目的の核酸アナログ治療

1. 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未満でも核酸アナログ製剤の治療対象となる。
2. B型肝炎(代償性・非代償性)症例への初回核酸アナログ製剤はEntecavirまたはTenofovir DFとする。一方、LamivudineまたはEntecavir耐性例では、Lamivudine+Tenofovir DFまたは、Entecavir+Tenofovir DF併用療法とする。
3. B型肝炎(代償性・非代償性)症例への核酸アナログ投与は、HBs抗原が陰性化するまで長期投与する。

B) 発癌予防および肝癌再発予防目的の治療

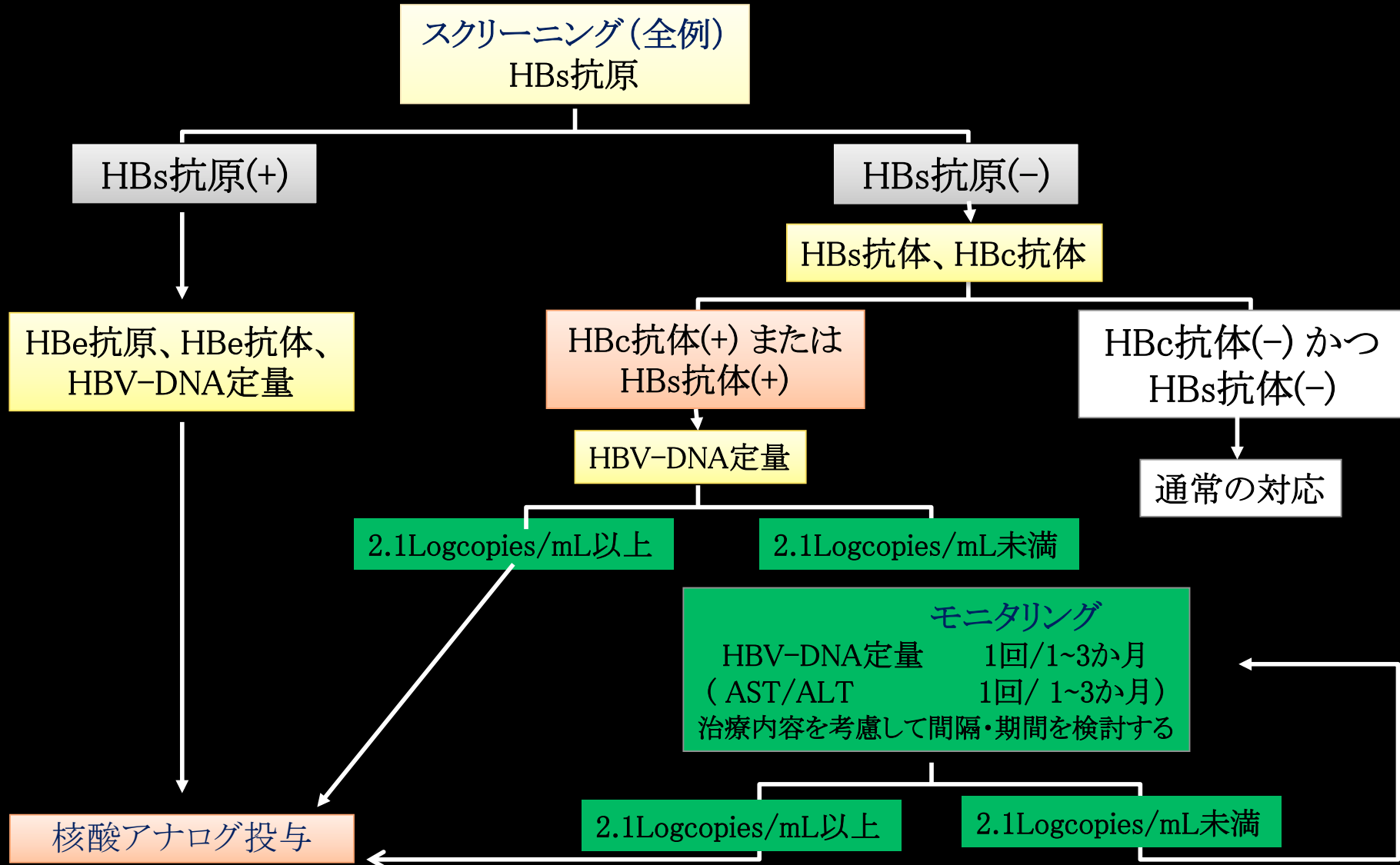
1. B型肝炎および肝細胞癌治療後の症例でHBV DNA量 2.1 Log copies/mL以上を示す例では核酸アナログ製剤でHBV DNA量を低下させ再発予防を目指す。
2. 肝硬変症例には血清アルブミン値を考慮して分岐鎖アミノ酸製剤(Livact)を使用して発癌抑制を目指す。

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 〔 補足 〕

1. HBV DNA量が低値・ALT値が正常であっても免疫抑制剤や抗がん剤投与時にはHBV DNA量が上昇して重度の肝障害を来たすことがあるため注意が必要である。
2. HBs抗原が陰性例でも、HBc抗体、あるいはHBs抗体陽性例に免疫抑制剤や抗がん剤投与中、あるいは投与終了後にHBV DNA量が上昇して重度の肝障害を来たすことがあるため、経時的にHBV DNA量を測定し、HBV DNAが陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用する。

(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインの基準と同様とする。)

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(2013年9月改訂版)



難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

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