C型肝炎治療 ガイドライン (第7版)

B型肝炎治療 ガイドライン (第3.1版)

Key words

DAA, IFNフリー, 薬剤耐性, 核酸アナログ製剤, 再活性化

[日内会誌 109: 1114~1123, 2020]

黒崎 雅之

武蔵野赤十字病院消化器科

Masayuki Kurosaki

Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Japan.

はじめに

日本肝臓学会による「C型肝炎治療ガイドライン」の第1版が発行されたのは2012年5月であり, 新規薬剤の登場のたびに合計19回の改訂を繰り返してきた. 最新版である第7版は, 2019年6月に発行されている¹⁾. 「B型肝炎治療ガイドライン」の第1版が発行されたのは2013年4月であり, 計7回の改訂を繰り返し, 最新版である第3.1版は, 2019年3月に発行されている²⁾. フルテキスト版に加え, 要点を絞った簡易版も作成されており, これらのガイドラインは, 日本肝臓学会のWebページ上で参照できる(<http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/>). また, フルテキスト版及び簡易版を簡単に参照できるスマートフォン用のアプリも提供している. 本稿においては, C型肝炎治療ガイドライン・B型肝炎治療ガイドラインのエッセンスについて解説する.

1. C型肝炎治療ガイドライン

1) 治療目標

C型肝炎は, 数十年をかけて緩徐に病態が進行し, 最終的には肝不全あるいは肝臓に至る慢性進行性の疾患である. C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) が持続的に感染することで, 肝臓に炎症が惹起され, これにより肝線維化が進行し, 慢性肝炎から肝硬変に至ると, 高率に肝細胞癌が発生する. 肝機能が破綻した非代償性肝硬変になると, 黄疸, 腹水, 肝性脳症ならびに食道静脈瘤破裂等の重大な肝関連合併症を発症する. C型肝炎の治療目標は, 原因であるHCVを完全排除することにより, 上記の悪循環を断ち, 肝発癌及び肝疾患関連死を抑止することにある.

2) 治療対象

最新の治療薬は有効性及び安全性が極めて高いため、全てのC型肝炎症例が抗ウイルス治療の対象となる。特に、肝炎が持続しているALT (alanine aminotransferase) 値上昇例 (ALT 30 U/l超)、あるいは肝線維化が進行している血小板数低下例 (血小板数 15 万/μl未満) は、治療の良い適応である。一方、高齢者では、ALT 30 U/l以内且つ血小板数 15 万/μl以上でも肝発癌リスクは低くないため、治療を検討すべきである。ただし、肝病変以外の合併疾患による予後が不良である場合は、治療対象としない。ガイドラインでは、C型肝炎に対する基本的治療方針として、高発癌リスク群 (高齢且つ線維化進展例) では、可及的速やかに抗ウイルス治療を導入すべきであること (レベル 2b, グレード A)、また、低発癌リスク群 (非高齢且つ非線維化進展例) でも、現在のIFN (interferon) フリーDAA (direct acting antivirals) 製剤の高い有効性及び安全性を考慮し、早期に治療導入を図るべきである (レベル 2b, グレード B) と推奨している。

3) 慢性肝炎あるいは代償性肝硬変 (初回治療例) の治療薬選択

HCVには、遺伝子構造の異なる複数のゲノタイプが存在する。日本におけるHCV感染の約70%は1b型、約20%が2a型、約10%が2b型であり、その他のゲノタイプは稀である。従来の治療は、注射薬であるIFNが主役であったが、2014年にIFNを併用しない経口薬だけの治療薬が登場し、治療成績が画期的に向上し、副作用がほとんどなくなった。これらの薬剤の作用機序は、HCV蛋白の直接阻害であるため、ゲノタイプにより有効な薬剤が異なる。ガイドラインにおいて、第一選択として推奨される薬剤は、ソホスブビル/レジパスビル配合錠 (重度の腎障害がない場合)、エルバスビル+グラゾプレビル

併用、あるいはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 (レベル 1b, グレード A)、ゲノタイプ 2型に対する第一選択は、ソホスブビル+リバビリン併用 (重度の腎障害がない場合)、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠、あるいはソホスブビル/レジパスビル配合錠 (重度の腎障害がない場合) (レベル 1b, グレード A)、ゲノタイプ 1型と2型の混合感染例に対してはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠、ソホスブビル/レジパスビル配合錠である (レベル 5, グレード B) (図 1, 図 2)。

4) 非代償性肝硬変 (初回治療例) の治療薬選択

肝機能が低下している非代償性肝硬変においては、治療薬の有効性及び安全性を確認する臨床試験が行われていなかったために、従来は治療対象から除外されてきたが、2019年1月にソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が製造販売承認され、我が国において初めての選択肢が登場した。非代償性肝硬変において、ウイルスが排除されると肝機能が改善する。国内試験では、Child-Pugh分類の改善が、治療終了後12週の時点で26%、24週の時点では37%にみられた。しかし、臨床試験に組み込まれたのはChild-Pughスコア12点までであったため、13~15点の症例に対する有効性及び安全性のエビデンスがない。従って、非代償性肝硬変に対しては、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠12週投与が選択肢となる (レベル 2a, グレード B) が、Child-Pugh分類grade C症例のなかでも、Child-Pughスコア13~15点の症例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠投与については、当面、肝臓専門医によって治療方針が決定されるべきであり、投与の場合には極めて慎重な経過観察が望ましい (レベル 2a, グレード C1) とガイドラインで推奨されている。また、慢性肝炎及び代償性肝硬変の第一選択薬であるソホスブビル+リバビリン併用、ソホスブビル/レジパスビル配合錠、エルバスビル+グラゾプレビル併

- ※1 高齢者，線維化進展例など的高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う。
 ※2 治療前のNS5A変異測定が推奨されていない治療法においても，同変異が及ぼす治療効果への影響については，市販後十分に検討される必要がある。
 ※3 1型と2型の混合感染に対しては，pangenotypeに有効なGLE/PIBないしSOF/LDVで治療する。
 ※4 重度の腎機能障害（eGFR<30mL/分/1.73m²）又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である。
 ※5 国内臨床試験におけるG/Pの投与期間は，DAA治療歴のない慢性肝炎では8週間である。

図1 C型慢性肝炎（DAA治療歴なし）治療フローチャート

（日本肝臓学会：C型肝炎治療ガイドライン（第7版），2019，59 転載 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c（2019年11月参照））

SOF：sofosbuvir，LDV：ledipasvir，EBR：elbasvir，
 GZR：grazoprevir，GLE：glecaprevir，PIB：pibrentasvir，
 RBV：ribavirin，eGFR：estimated glomerular filtration rate

- ※1 ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠以外のIFNフリーレジメンはChild-Pugh分類grade BまたはCの症例には禁忌，ないし使用すべきではない。DAA治療歴のない代償性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の保険適用はない。
 ※2 治療前のNS5A変異測定が推奨されていない治療法においても，同変異が及ぼす治療効果への影響については，市販後十分に検討される必要がある。
 ※3 1型と2型の混合感染に対してはpangenotypeに有効なGLE/PIBないしSOF/LDVで治療する。
 ※4 重度の腎機能障害（eGFR<30mL/分/1.73m²）又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である。
 ※5 国内臨床試験におけるGLE/PIBの投与期間は，代償性肝硬変では12週間である。

図2 C型代償性肝硬変（DAA治療歴なし）治療フローチャート

（日本肝臓学会：C型肝炎治療ガイドライン（第7版），2019，67 転載 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c（2019年11月参照））

SOF：sofosbuvir，LDV：ledipasvir，EBR：elbasvir，
 GZR：grazoprevir，GLE：glecaprevir，
 PIB：pibrentasvir，RBV：ribavirin，
 eGFR：estimated glomerular filtration rate

用，グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の非代償性肝硬変に対する使用は適用外であり，Child-Pugh分類grade B症例に対する使用も避けるべきであること，特にNS3阻害薬を含むレジメンは禁忌である（グレードD）とガイドラインに明記されている（図3）。

5) DAA前治療不成功例に対する再治療

DAA前治療不成功例に対する再治療の選択肢としては，ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠＋リバビリンの24週投与，及びグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の12週投与である。再治療に際しては，DAA前治療不成功により惹起された薬剤耐性変異が再治療の効果と関連し，特にNS5A領域P32欠失が存在した症例では，臨床試験では，グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠では2例中0例，ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠では3例中2例でウイルス排除が達成された。ガイドラインでは，ゲノタ

C型非代償性肝硬変※1

※1 DAA 治療不成功例への再治療の場合、SOF/VEL + RBV24週間投与は施行すべきではなく、肝臓専門医の判断において SOF/VEL12週間投与を選択肢とする。

※2 重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対する SOF の投与は禁忌である。

※3 Child-Pugh 分類 grade C (とくに Child-Pugh スコア 13~15 点) 症例に対する同薬剤の安全性は十分に検証されていない。したがって、SOF/VEL 投与については、肝臓専門医によって治療方針が決定されるべきであり、投与の場合には極めて慎重な経過観察が望ましい。

図3 C型非代償性肝硬変治療フローチャート

(日本肝臓学会：C型肝炎治療ガイドライン (第7版), 2019, 70 転載)

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c (2019年11月参照))

SOF : sofosbuvir, VEL : velpatasvir, RBV : ribavirin, eGFR : estimated glomerular filtration rate

イプ1型でDAA前治療不成功となった症例ではL31やY93以外にP32欠失やA92等、多彩な変異が出現し、ことにP32欠失はNS5A阻害薬に対して強い耐性を示し、P32欠失以外の変異も治療効果低下に関与する可能性があること (レベル2a), 従って、DAA前治療不成功例に対する再治療を検討する際には、NS3/4A及びNS5A領域の薬剤耐性変異、ことにP32欠失の有無を測定したうえで、肝臓専門医により、慎重な治療薬選択がなされることを推奨している (レベル6, グレードA)。再治療においては、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠12週投与、あるいはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリン併用24週投与が第一選択である (レベル2a, グレードB) (図4)。

6) ウイルス排除後の発癌

IFN治療においては、HCVが排除されると、新規肝発癌リスクは低下することが示されていたが、IFNフリーDAA治療でも、同程度の抑制効果が得られることが示されている (レベル2b, グレードB)。ウイルス排除後の発癌リスク因子には、高齢、男性、線維化進展、アルコール摂取、

肝脂肪化ならびに糖尿病等があるため、これらのリスク因子や治療後のバイオマーカーに基づき、定期的な肝臓に対するスクリーニングを継続すべきである (レベル2b, グレードB)。

2. B型肝炎治療ガイドライン

1) 治療目標

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) 持続感染者において抗ウイルス療法を行う目標は、HBVの増殖を抑制することで肝炎を鎮静化させ、慢性肝炎から肝硬変、肝不全や肝臓への進展を阻止し、QOL (quality of life) 及び生命予後を改善することである (グレードA)。この長期的目標の達成過程を治療中に評価するための代用指標として、古くはALT正常化、HBe (hepatitis B envelope) 抗原セロコンバージョンならびにHBV DNA (deoxyribonucleic acid) の陰性化が用いられてきたが、HBs (hepatitis B surface) 抗原陰性化により発癌率が低下し、生命予後が改善するエビデンスが集積しつつあるため、国外のガイドラインは理想的な目標をHBs抗原の

C型慢性肝炎・代償性肝硬変※1※2
(IFNフリー DAA前治療不成功例)

1型

- ・プロテアーゼ阻害剤+NS5A阻害剤の不成功例
- ・NS5A阻害剤+NS5B阻害剤の不成功例

2型

- ・NS5B阻害剤+リバビリンの不成功例

- ・GLE/PIB 12週※3※4
- ・SOF/VEL+RBV 24週※4

※1 IFNフリー DAAによる前治療(ダクラタスビル+アスナプレビル併用, オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合錠, ソホスビル/レジバシル配合錠, エルバスビル+グラゾプレビル併用, ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル配合錠)を行い不成功となった例ではL31やY93以外にP32欠失やA92など多彩な変異が出現する。ことにP32欠失はNS5A阻害薬に対して強い耐性を示し, P32欠失以外の変異も治療効果低下に関与する可能性がある。従って, DAA前治療不成功例に対する再治療を検討する際には, NS3/4AならびにNS5A領域の薬剤耐性変異, ことにP32欠失の有無を測定した上で, 肝臓専門医により慎重な治療薬選択がなされることを推奨する。

※2 非代償性肝硬変に対するGLE/PIB治療の安全性と有効性は確認されていない。RBV投与は禁忌であることからSOF/VEL+RBVも投与すべきではない。

※3 国内臨床試験におけるNS3阻害剤+NS5A阻害剤治療不成功例に対するGLE/PIB治療の著効率は約9割であったが, 少数例であったため, 治療前の薬剤耐性変異が及ぼす治療効果への影響については, 今後, 市販後の治療成績が十分に検討される必要がある。

※4 GLE/PIB 12週治療不成功例に対してはSOF/VEL+RBV 24週, SOF/VEL+RBV 24週不成功例に対してはGLE/PIB 12週が治療選択肢となるが, 臨床試験においても実臨床においてもその有効性は確認されておらず, 肝臓専門医により慎重な治療薬選択がなされることを推奨する。

図4 C型慢性肝炎・代償性肝硬変 (IFNフリーDAAによる前治療不成功例)
治療フローチャート

(日本肝臓学会:C型肝炎治療ガイドライン(第7版), 2019, 63 転載)

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c (2019年11月参照))

GLE: glecaprevir, PIB: pibrentasvir, SOF: sofosbuvir, VEL: velpatasvir, RBV: ribavirin

陰性化としている。B型肝炎治療ガイドラインでも, 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)としている。

2) 治療対象

慢性肝炎及び肝硬変は治療対象となるが, 肝病変がない免疫寛容期にあるHBe抗原陽性の無症候性キャリア及びHBe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(レベル2b, グレードB)。従来, 非活動性キャリアには診断基準がなかったが, ガイドラインではALTとHBV DNAから下記のとおり定義した: 「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」(レベル2b, グレードB)。慢性肝炎における治療適応は, ALTが異常値, HBV DNAが高値ならびに組織学的な肝病変の存在であり, 具体的にはALT 31 U/L以上, かつHBV DNA 3.3 Log IU/ml以上である(レベル6, グレードB)。これらの条件に該当しなくても, 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)。肝硬変は肝不全, 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, ALT値にかかわらず, HBV DNAが陽性であれば治療対象となる(レベル6, グレードB)(表)。

3) 慢性肝炎の治療薬選択

HBVの治療薬には, 経口薬である核酸アナロ

グ製剤及び注射薬であるペグインターフェロンがあり、どちらも第一選択薬となる (図5)。ペ

表 HBV 持続感染者における治療対象

(日本肝臓学会：B型肝炎治療ガイドライン (第3.1版), 2019, 14転載 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b (2019年11月参照))

	ALT	HBV DNA量
慢性肝炎*1*2*3	≥31 U/L	≥2,000 IU/mL (≥3.3 LogIU/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。

*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。

*3ALT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

グインターフェロンは、ウイルスの増殖を抑えると共にHBV感染細胞を排除する免疫賦活作用を有するため、反応例では投与終了後も治療効果が持続し、長期経過の後、HBs抗原が高率に陰性化する。しかし、反応例は、HBe抗原陽性の約20～30%、HBe抗原陰性の約20～40%にとどまる。一方、核酸アナログ製剤は、HBV増殖の抑制効果が高く、背景因子にかかわらず有効であり、治療を継続することで持続的にHBV増殖を抑制するが、HBs抗原陰性化率は、ペグインターフェロンよりも低率である。このように、核酸アナログ製剤とペグインターフェロンは特性が大きく異なるため、単純な優劣では比較できない。慢性肝炎では、原則としてペグインターフェロン治療を検討する (レベル2b, グレードB) が、治療前に反応を予測することは困難であり、多彩な副反応や週1回の通院はデメリットであるため、ペグインターフェロン治

*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 100,000 IU/mL (5.0 LogIU/mL) 以上、またはALT 80 U/L以上。

図5 抗ウイルス治療の基本方針 (B型肝炎)*1

(日本肝臓学会：B型肝炎治療ガイドライン (第3.1版), 2019, 59転載 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b (2019年11月参照))

Peg-IFN：pegylated interferon

療を希望しない症例には核酸アナログ製剤治療を行う。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エンテカビル (entecavir : ETV), テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩 (tenofovir disoproxil fumarate : TDF) ならびに テノホビル・アラフェナミド (tenofovir alafenamide : 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製剤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。核酸アナログ製剤のうち、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)。核酸アナログ製剤治療においては、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血症ならびに骨減少症・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)。

4) 肝硬変の治療薬選択

非代償性肝硬変では、IFN治療は、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。代償性肝硬変に対するIFNの効果は、慢性肝炎と同等との報告もあるが、治療目標が持続的なHBV DNA陰性化の維持であること及び安全性を考慮し、核酸アナログ製剤 (ETV, TDF ならびに TAF) が第一選択薬となり、初回治療より、核酸アナログ製剤の長期継続治療を行う (レベル 1b, グレード A)。核酸アナログ製剤によりHBV増殖を抑制することで、代償性肝硬変から非代償性への進展が阻止される。核酸アナログ製剤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)。核酸アナログ製剤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、生涯に亘る治療継続を基本とする (レベル 5, グレード B)。

5) 核酸アナログ製剤の使い分け

核酸アナログ製剤投与例では、治療開始12カ月

の時点で、HBV DNAの陰性化という核酸アナログ製剤継続治療 (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)。核酸アナログ製剤投与開始から12カ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量に減少傾向がなければ治療薬を変更する。治療中にHBV DNAが1.0 Log IU/ml以上上昇するブレイクスルーが起こった場合は、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。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。HBV DNAが陰性化しない治療効果不良例 (単剤投与例) では、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血症ならびに骨減少症・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) 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血症ならびに骨減少症・骨粗鬆症を認める場合は、ETV+TAF併用療법이推奨される (レベル 6, 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

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。

図6 治療効果による核酸アナログの選択^{*1}

(日本肝臓学会：B型肝炎治療ガイドライン (第3.1版), 2019, 61 転載)

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b (2019年11月参照)

LAM: lamivudine, ADV: adefovir

択肢となり、特に腎機能障害、低P血症ならびに骨減少症・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) (図6)。

6) 再活性化

HBV感染患者において、免疫抑制・化学療法等により、HBVが再増殖することをHBV再活性化という。キャリアからの再活性化と既往感染者(HBs抗原陰性、且つHBc (hepatitis B core) 抗体またはHBs抗体陽性)からの再活性化に分類され、後者による肝炎は「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、原疾患の治療を困難にさせるため、発症を阻止することが最も重要である。従って、HBV再活性化のリスクを有する免疫抑制・化学療法を行う全ての患者に、治療前にHBV感染をスクリーニングすることが推奨される(レベル1b, グレードA)。スクリーニングとして、まずHBs抗原を測定する。HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトする。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体及びHBs抗体を測定し、陽性である場合には既往感染者であるため、リアルタイムPCR (polymerase chain reaction) 法

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免疫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抗体未測定の場合は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・オピヌズマブ（トステロイド）、フルダラミ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調節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 Log IU/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 Log IU/mL）以上になった時点で直ちに投与を再開する。

図7 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3.1版），2019，129 転載
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b（2019年11月参照）
 AST：aspartate aminotransferase

によりHBV DNAを測定する。ガイドラインで示されたフローチャートに基づき、HBV DNA量が20 IU/mL（1.3 Log IU/mL）以上の場合には、速やかに核酸アナログ製剤の投与を開始し（レベ

ル1b，グレードA）、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、治療中及び治療終了後に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製剤の投与を開始する(レベル2a, グレードA)。核酸アナログ製剤はETV(レベル1b, グレードA), TDFならびにTAFを推奨する(レベル2b, グレードA)(図7)。

おわりに

2019年6月に発行された最新版の「C型肝炎

治療ガイドライン(第7版)」と、2019年3月に発行された「B型肝炎治療ガイドライン(第3.1版)」について解説した。誌面の都合上、改訂のエッセンスに関する概説にとどめるため、詳細についてはガイドライン原本を参照いただきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：黒崎雅之；講演料(アッヴィ, ギリアド・サイエンシズ)

文献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：C型肝炎治療ガイドライン(第7版), 2019.
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c (2019年11月参照)
- 2) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン(第3.1版), 2019.
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b (2019年11月参照)