



# B 型肝炎治療ガイドライン

(第 4 版)

2022 年 6 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

乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科

黒崎 雅之 武蔵野赤十字病院消化器科

阪森 亮太郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

城下 智 信州大学医学部内科学第二

鈴木 文孝 虎の門病院肝臓センター

須田 剛生 北海道大学大学院医学研究科消化器内科学

\*田中 篤 帝京大学医学部内科

田中 靖人 熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学

\* \*平松 直樹 大阪労災病院

南 達也 東京大学大学院医学系研究科消化器内科学

### 評価委員会（五十音順）

伊藤 義人 京都府立医科大学消化器内科学

上野 義之 山形大学医学部内科学第二

小池 和彦 公立学校共済組合関東中央病院

竹原 徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

\*中本 安成 福井大学学術研究院医学系部門内科学（2）分野

持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

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

### ご協力

恵谷ゆり先生（大阪母子医療センター消化器・内分泌科）

遠藤知之先生（北海道大学病院・血液内科）

\* 委員長 \* \*副委員長

Corresponding author: 須田 剛生

〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学病院

Tel 011-716-1161

Fax 011-706-7867

Email gsudgast@pop.med.hokudai.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 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

2019年3月 第3.1版

- HBV再活性化の項にオビヌツズマブ、モガムリズマブなど新規薬剤についての記載を追記し、「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」の注釈を改訂
- 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
- C型肝炎に対する抗ウイルス治療に伴うHBV再活性化についての記載を改訂

2020年7月 第3.2版

- 免疫抑制・化学療法前のHBVキャリアおよび既往感染者スクリーニング方法を改訂

2021年1月 第3.3版

- HBV再活性化の項に免疫チェックポイント阻害薬についての記載を追記
- 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

2021年5月 第3.4版

- 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

2022年6月 第4版（改訂箇所を青字で記載）

- ADVの販売中止に伴い治療推奨からADVの記載を削除
- 治療目標 — 何を指すべきか？についての記載を改訂
- HBコア関連抗原についての記載を改訂
- TDF・TAF耐性ウイルスについての記載を改訂
- 核酸アナログ治療の中止の項に核酸アナログとIFNの併用療法について、核酸アナログ治療中止あるいは核酸アナログとIFNの併用療法終了後の再治療についての記載を追記
- 核酸アナログ治療効果良好例・不良例における治療戦略の記載を改訂
- 図7「治療効果による核酸アナログの選択」を改訂
- 抗ウイルス治療による発癌抑止効果の項に核酸アナログ製剤の違いによる肝発癌抑制効果の差についての記載を追記
- 急性肝炎、急性肝不全についての記載を改訂・追記
- HBV再活性化の項のリウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法について、免疫チェックポイント阻害薬についての記載を改訂
- 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」の注釈を改訂
- 表26「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」を改訂
- HIV重複感染についての記載を改訂
- 表29「抗HBV作用のある抗HIV薬」を改訂
- 肝移植に伴うマネジメントについての記載を追記
- 小児B型肝炎についての記載を追記
- 母子感染予防としての核酸アナログ製剤治療についての記載を追記

## 目次

1. 総説	1	[11]
1-1. B型肝炎ウイルス	1	[11]
1-2. HBV 持続感染者の自然経過	1	[11]
1-3. 治療目標 — 何を目指すべきか?	3	[13]
1-4. 治療薬 — どの薬剤を用いるべきか?	5	[15]
1-5. 治療対象 — 誰を治療すべきか?	10	[20]
1-5-1. 慢性肝炎—治療対象とならない症例は?	11	[21]
1-5-2. 非活動性キャリアの定義	12	[22]
1-5-3. 肝生検の適応	13	[23]
1-5-4. 慢性肝炎—治療対象とすべき症例は?	13	[23]
1-5-5. 肝硬変	14	[24]
1-5-6. 発癌リスクを踏まえた経過観察	15	[25]
2. HBV マーカーの臨床的意義	15	[25]
2-1. HBV ゲノタイプ	15	[25]
2-2. HBV DNA 量	17	[27]
2-3. HBs 抗原量	18	[28]
2-4. HB コア関連抗原	22	[32]
3. 治療薬 (1) — IFN	24	[34]
3-1. IFN の抗ウイルス作用	24	[34]
3-2. IFN $\alpha$ および IFN $\beta$	24	[34]
3-2-1. HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する治療効果	25	[35]
3-2-2. HBe 抗原陰性慢性肝炎に対する治療効果	25	[35]
3-3. Peg-IFN $\alpha$ -2a	26	[36]
3-3-1. HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する治療効果	26	[36]
3-3-2. HBe 抗原陰性慢性肝炎に対する治療効果	27	[37]
3-4. B型肝炎硬変に対する IFN 治療	28	[38]
3-5. 核酸アナログ製剤を同時併用すべきか	29	[39]
3-6. 治療効果を規定する因子	29	[39]
3-6-1. HBV ゲノタイプ	31	[41]
3-6-2. HBs 抗原量	31	[41]
3-6-3. 年齢・線維化	32	[42]
3-6-4. <i>IL28B</i> 遺伝子	32	[42]
3-7. 副作用	33	[43]
4. 治療薬 (2) — 核酸アナログ製剤	34	[44]

4-1.	LAM	34[44]
4-2.	ADV	35[45]
4-3.	ETV	36[46]
4-4.	TDF	37[47]
4-4-1.	海外での成績	37[47]
4-4-2.	国内第3相試験の成績	39[49]
4-4-3.	安全性	41[51]
4-5.	TAF	42[52]
4-5-1.	薬物動態	42[52]
4-5-2.	臨床試験	42[52]
4-5-2-1.	HBe 抗原陰性例に対する成績	43[53]
4-5-2-2.	HBe 抗原陽性例に対する成績	44[54]
4-5-2-3.	核酸アナログ治療歴から見た成績	45[55]
4-5-3.	安全性	46[56]
4-5-3-1.	有害事象	46[56]
4-5-3-2.	骨に対する安全性	46[56]
4-5-3-3.	腎機能に対する安全性	47[57]
4-5-3-4.	胎児への安全性	48[58]
4-5-3-5.	TDF から TAF への切り替えと安全性	48[58]
4-5-4.	薬剤耐性	49[59]
4-6.	核酸アナログ耐性ウイルスへの対応	50[60]
4-6-1.	LAM 耐性ウイルス	50[60]
4-6-2.	ADV 耐性ウイルス	50[60]
4-6-3.	ETV 耐性ウイルス	51[61]
4-6-4.	TDF・TAF 耐性ウイルス	51[61]
4-6-5.	多剤耐性ウイルス	51[61]
4-7.	核酸アナログ治療の中止	52[62]
4-7-1.	核酸アナログ治療中止の条件	53[63]
4-7-2.	核酸アナログと IFN の併用療法	55[65]
4-7-3.	核酸アナログ治療中止あるいは核酸アナログと IFN の併用療法終了後の再治療	57[67]
5.	慢性肝炎・肝硬変への対応	57[67]
5-1.	抗ウイルス治療の基本方針	57[67]
5-1-1.	慢性肝炎（初回治療）	57[67]
5-1-2.	慢性肝炎（再治療）	58[68]
5-1-3.	肝硬変	58[68]

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	60[70]
5-1-4-1. 治療効果良好例	60[70]
5-1-4-2. 治療効果不良例	60[70]
5-2. HBe 抗原陽性慢性肝炎	66[76]
5-2-1. 治療開始時期	66[76]
5-2-2. 治療薬の選択	67[77]
5-3. HBe 抗原陰性慢性肝炎	69[79]
5-3-1. 治療開始時期	69[79]
5-3-2. 治療薬の選択	70[80]
5-4. 肝硬変	71[81]
5-4-1. 代償性肝硬変	71[81]
5-4-2. 非代償性肝硬変	72[82]
5-5. 抗ウイルス治療による発癌抑止効果	73[83]
5-5-1. IFN	73[83]
5-5-2. 核酸アナログ製剤	74[84]
5-5-3. 核酸アナログ製剤の違いによる肝発癌抑制効果の差	75[85]
6. その他の病態への対応	82[92]
6-1. 急性肝炎	82[92]
6-2. 急性肝不全	83[92]
6-2-1. 診断・病態	83[93]
6-2-2. 治療方針	85[95]
6-2-3. 核酸アナログ	85[95]
6-2-4. IFN	86[96]
6-3. HBV 再活性化	87[97]
6-3-1. HBV 再活性化のリスク	93[103]
6-3-2. スクリーニング	94[104]
6-3-3. 基本的な HBV 再活性化対策	95[105]
6-3-4. 肝移植	97[107]
6-3-5. その他の臓器移植	97[107]
6-3-6. 造血幹細胞移植	98[108]
6-3-7. リツキシマブなどの抗 CD20 モノクローナル抗体を含む化学療法	98[108]
6-3-8. 通常の化学療法	99[109]
6-3-9. リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法	99[109]
6-3-10. 突発性難聴、顔面神経麻痺等のステロイド治療	100[110]
6-3-11. 新規分子標的治療薬	100[110]
6-3-12. 免疫チェックポイント阻害薬	101[111]



6-3-13. C型肝炎に対する抗ウイルス治療	104	[114]
6-4. HIV 重複感染	105	[115]
6-4-1. 疫学	105	[115]
6-4-2. 基本的原則	105	[115]
6-4-3. 治療上の問題点と対応	106	[116]
6-5. 肝移植に伴うマネージメント	109	[119]
6-5-1. 概論	109	[119]
6-5-2. 肝移植後 HBV 再活性化とその対策	110	[120]
6-5-2-1. HBs 抗原陽性レシピエントに対する肝移植	110	[120]
6-5-2-2. HBIG+核酸アナログ併用療法	110	[120]
6-5-2-3. 核酸アナログ単独療法	111	[121]
6-5-3. HBV 既往感染ドナーからの肝移植	112	[122]
6-6. 小児 B 型慢性肝炎	113	[123]
6-6-1. 治療適応	113	[123]
6-6-2. 治療選択	114	[124]
6-5-2-1. Peg-IFN 療法	114	[124]
6-5-2-2. 核酸アナログ製剤	115	[125]
6-7. 母子感染予防としての核酸アナログ製剤治療	116	[126]
6-7-1. 母体への安全性	117	[127]
6-7-2. 出生児への安全性	117	[127]
6-7-3. 妊婦の TDF 開始時期	118	[128]
6-7-4. 母子感染成立の HBV DNA 量	118	[128]
6-7-5. 母子感染予防としての TAF 投与	118	[128]
文 献	120	[130]
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)	166	[176]
資料1 抗ウイルス治療の基本方針	168	[178]
資料2 治療効果による核酸アナログの選択	169	[179]
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	171	[181]
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 (2021年4月現在)	173	[183]

\*今回から目次に2通りのページ番号を記載しています。[]内のページ番号は全体の通し番号です。PDFで検索する際にはこちらの番号で検索してください。

<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<br>(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<br>(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<sup>1</sup>。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<sup>2-4</sup>。

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<sup>5</sup>。

### 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)。

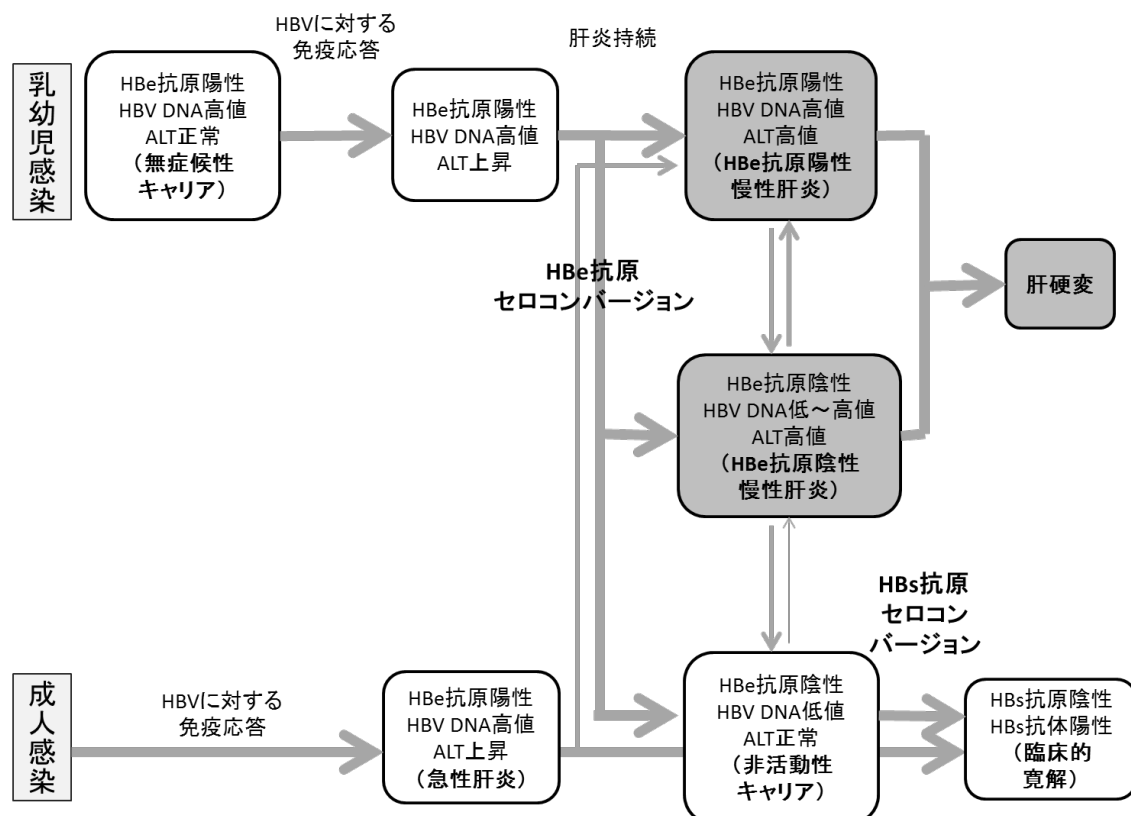
③ 低増殖期 low replicative phase (inactive phase)

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<sup>5</sup>。

### 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の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。

HBe 抗原、HBs 抗原、HBV DNA に次ぐ第四のウイルス指標である HB コア関連抗原（HBV core-related antigen）は、自然経過における肝発がん<sup>1</sup>、特に HBe 抗原陰性化後の肝発がんに関連する<sup>2, 3</sup>。核酸アナログ治療例において、血清 HBV DNA や HBe 抗原が陰性化しても HB コア関連抗原の減少は緩やかであり<sup>4</sup>、また治療開始 1 年後の HB コア関連抗原量は HBe 抗原陰性化後の肝発がんに関連することから<sup>5, 6, 7, 8, 9</sup>、HB コア関連抗原は治療中の発がんリスクの指標として有用である可能性が示唆されている

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 <sup>*1</sup>	持続正常 <sup>*1</sup>
HBe 抗原	陰性 <sup>*2</sup>	陰性 <sup>*2</sup>
HBV DNA 量 <sup>*3</sup>		
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) <sup>*4</sup>	2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満	— <sup>*5</sup>

\*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）。
- HBe 抗原消失例や HBs 抗原消失例において、HB コア関連抗原量の低下あるいは陰性化は発がんリスク低下の指標となりうる（レベル 5、グレード C1）。
- 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）。
- HBVDNA 陰性化後は、HB コア関連抗原の陰性化が目標となりうる（レベル 2b、グレード B）。
- 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。ADV は 2022 年 5 月に発売中止となった。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)<sup>6</sup>、アジア太平洋肝臓学会(APASL)<sup>7</sup>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
<b>短期目標</b>				
HBV DNA 陰性化				
短期経過	14% <sup>8</sup>	67~75% <sup>9, 10</sup>	57~66% <sup>11, 12</sup>	64% <sup>13</sup>
長期経過	13% <sup>14-16</sup>	93~94% <sup>10, 17</sup>	93% <sup>18</sup>	93% <sup>19</sup>
HBe 抗原セロコンバージョン				
短期経過	24~36% <sup>8, 20, 21</sup>	16~21% <sup>9, 10</sup>	9~21% <sup>11, 12</sup>	10% <sup>13</sup>
長期経過	37~60% <sup>14-16</sup>	34~44% <sup>22-24</sup>	26% <sup>18</sup>	18% <sup>19</sup>
ALT 正常化				
短期経過	37~52% <sup>8, 20, 21</sup>	68~81% <sup>9, 10</sup>	68% <sup>11</sup>	72% <sup>13</sup>
長期経過	47% <sup>14-16</sup>	87~95% <sup>10, 25</sup>	74% <sup>18</sup>	81% <sup>19</sup>
<b>長期目標</b>				
HBs 抗原陰性化				
短期経過	2.3~3.0% <sup>8, 20, 21</sup>	1.7% <sup>9</sup>	3.2% <sup>11</sup>	0.7% <sup>13</sup>
長期経過(全体)	11% <sup>14</sup>	0.6~5.1% <sup>17, 22, 26</sup>	8% <sup>18</sup>	1.2% <sup>19</sup>
長期経過(治療反応例*)	30% <sup>14</sup>			

Peg-IFN (Peg-IFN  $\alpha$ -2a<sup>8, 15, 20, 21</sup>、Peg-IFN  $\alpha$ -2b<sup>14, 16</sup>):

短期経過 治療終了後 24 週<sup>8, 20, 21</sup>

長期経過 治療終了後 3 年<sup>14</sup>

\*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<sup>9</sup>

長期経過 治療開始後 2 年<sup>25, 26</sup>、3 年<sup>22-24</sup>、4 年<sup>10</sup>、5 年<sup>17</sup>

TDF

短期経過 治療開始後 1 年<sup>11, 12</sup>

長期経過 治療開始後 3 年<sup>18</sup>

TAF

短期経過 治療開始後 1 年<sup>13</sup>

長期経過 治療開始後 2 年<sup>19</sup>

表5 Peg-IFN と核酸アナログ製剤: HBe 抗原陰性例における治療効果

	Peg-IFN	ETV	TDF	TAF
<b>短期目標</b>				
HBV DNA 陰性化				
短期経過	19~20% <sup>27</sup>	90~99% <sup>10, 28</sup>	71~95% <sup>11, 12</sup>	93% <sup>29</sup>
長期経過	18~21% <sup>30, 31</sup>	100% <sup>10</sup>	99% <sup>18</sup>	90% <sup>32</sup>
HBV DNA 量低値				
短期経過 (<20,000 copies /mL)	43~44% <sup>27</sup>			
長期経過 (<10,000 copies /mL)	25~28% <sup>31</sup>			
ALT 正常化				
短期経過	59~60% <sup>27</sup>	78~85% <sup>10, 28</sup>	76% <sup>11</sup>	83% <sup>29</sup>
長期経過	31% <sup>31</sup>	91% <sup>10</sup>	81% <sup>18</sup>	81% <sup>32</sup>
<b>長期目標</b>				
HBs 抗原陰性化				
短期経過	2.8~4.0% <sup>27</sup>	0.3% <sup>28</sup>	0% <sup>11</sup>	0% <sup>29</sup>
長期経過(全体)	8.7~12% <sup>30, 31</sup>	0% <sup>10</sup>	0% <sup>18</sup>	
長期経過(治療反応例*)	44% <sup>31</sup>			

Peg-IFN (Peg-IFN  $\alpha$ -2a<sup>27, 30, 31</sup>):

短期経過                      治療終了後 24 週<sup>27</sup>

長期経過                      治療終了後 3 年<sup>31</sup>、5 年<sup>30</sup>

\*治療反応例: 治療終了後 3 年で HBV DNA 陰性(全体の 15%の症例)。

ETV:

短期経過                      治療開始後 1 年<sup>28</sup>

長期経過                      治療開始後 4 年<sup>10</sup>

TDF

短期経過                      治療開始後 1 年<sup>11, 12</sup>

長期経過                      治療開始後 3 年<sup>18</sup>

TAF

短期経過                      治療開始後 1 年<sup>29</sup>

長期経過                      治療開始後 2 年<sup>32</sup>

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）<sup>33</sup>、欧州肝臓学会（EASL）<sup>6</sup>、アジア太平洋肝臓学会（APASL）<sup>7</sup>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<sup>34</sup>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<sup>35</sup>。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) <sup>33</sup>	EASL (2012) <sup>6</sup>	APASL (2008) <sup>7</sup>	厚労省研究班 (2014) <sup>34</sup>
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<sup>4, 36-38</sup>、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<sup>39</sup>、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<sup>34</sup>、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<sup>40</sup>。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<sup>41</sup>。

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<sup>2, 42, 43</sup>、血小板数 15 万未満の症例、肝細胞癌の家族歴のある症例<sup>44, 45</sup>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<sup>44, 46-49</sup>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α<sub>2</sub>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<sup>50</sup>。

#### 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



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<sup>51-57</sup>、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<sup>58-60</sup>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<sup>61</sup>。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<sup>62</sup>。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)<sup>63</sup>。

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<sup>64</sup>。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<sup>5</sup>。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<sup>65</sup>。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<sup>66</sup>、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<sup>67</sup>。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<sup>68</sup>。

#### 【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<sup>40</sup>。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。高感度であるため効果判定のみなら

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 <sup>8</sup>	⇒ (×5.82)	116～ 9.9×10 <sup>8</sup>	2.1～9.0	4.07 log copies/mL
AccuGene (Abbott)	血清／血漿	10～1.0×10 <sup>9</sup>	⇒ (×3.41)	34～ 3.4×10 <sup>9</sup>	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。

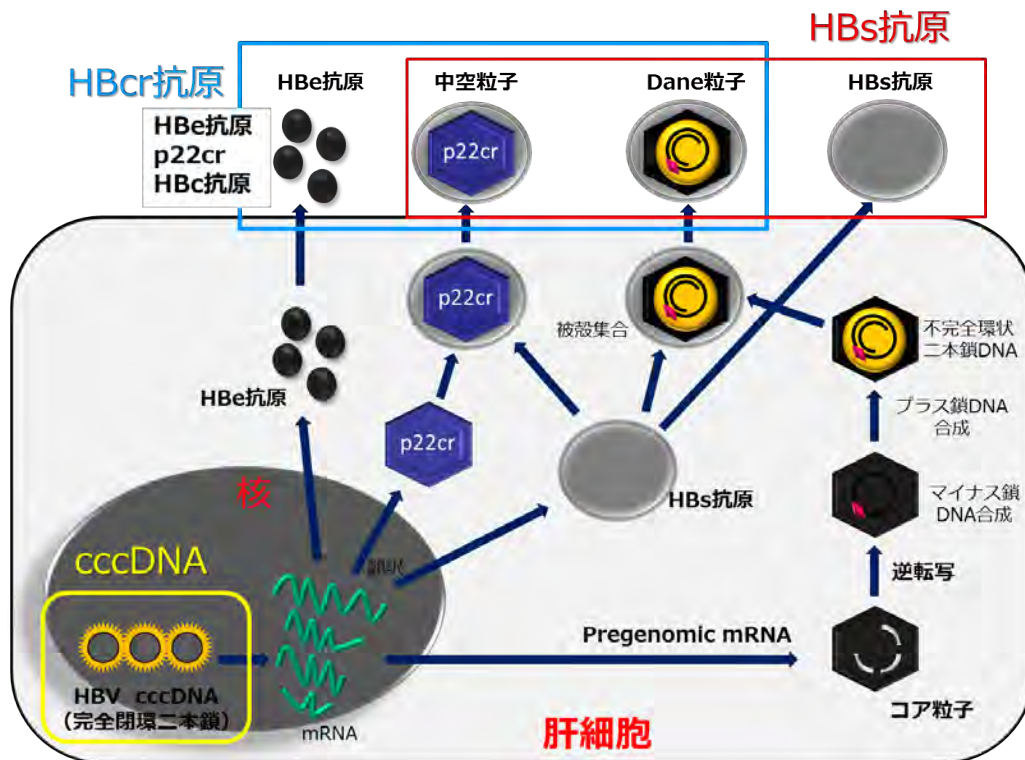
#### 【Recommendation】

- 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<sup>69, 70</sup>。

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 (ルミパルス 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<sup>71</sup>。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  $\alpha$ -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

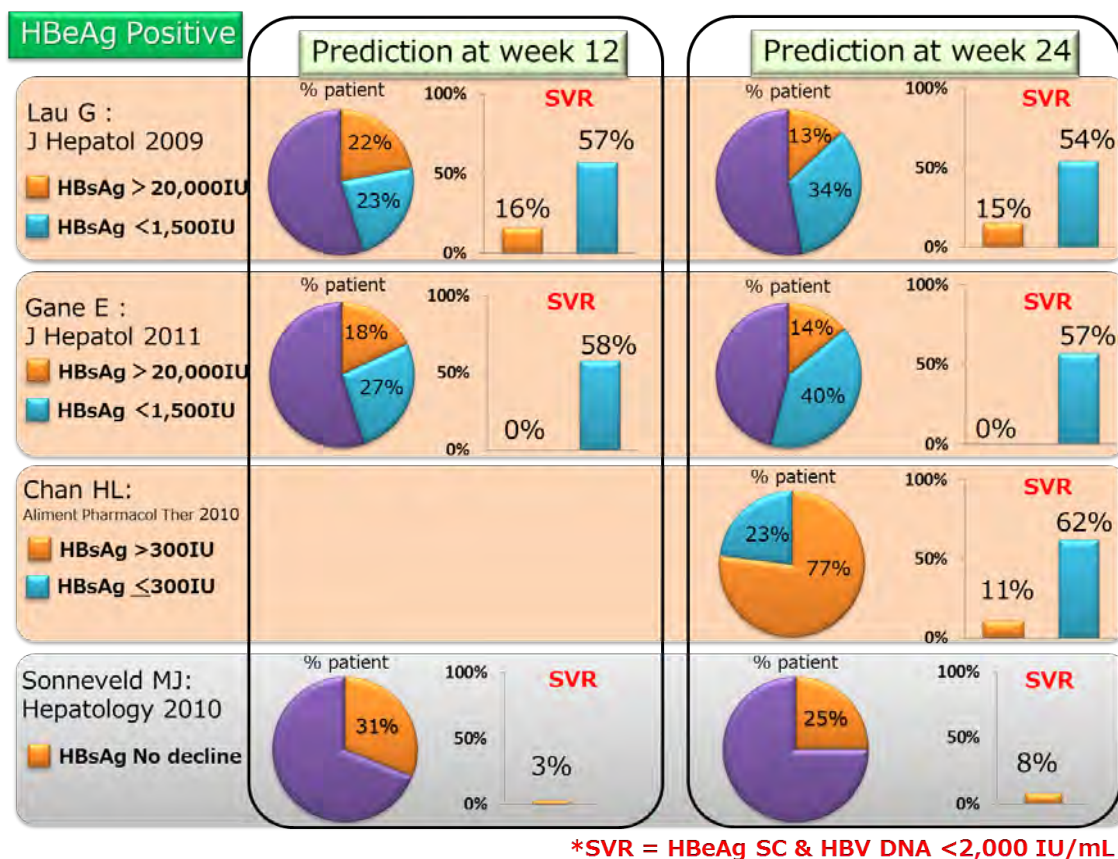
HBs 抗原量を測定することにより、治療終了 24 週後の HBe 抗原セロコンバージョン、HBV DNA 量、HBs 抗原消失率が予測可能なことを示した報告が海外からなされた<sup>72</sup>。また、Peg-IFN  $\alpha$  48 週治療において、12 週、24 週投与時の HBs 抗原量を測定することにより、投与終了 6 か月後の HBe 抗原セロコンバージョン、かつ HBV DNA 陰性化 (sustained virological response; SVR) が予測可能であったとの報告もみられる (図 3)<sup>73-76</sup>。

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 ノスティックス	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( $\mu$ 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 ニュアル希釈)	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 $\alpha$  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

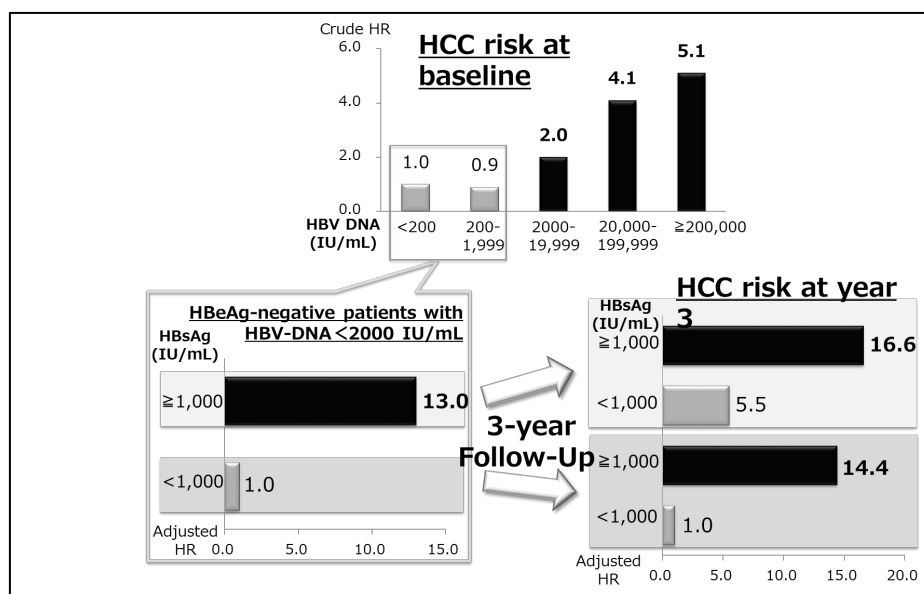


一方、HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対しても、治療開始 12 週、24 週、48 週での HBs 抗原の低下量をみることによって、治療終了 1 年後の HBV DNA 量や 5 年後の HBs 抗原量の消失が予測可能であったとの報告がある<sup>77, 78</sup>。また、抗ウイルス治療の効果予測だけではなく、HBV の自然経過においても経時的な HBs 抗原測定の必要性が提言されている。台湾で行われた抗ウイルス治療歴のない自然経過例に対する前向き研究では、ベースラインの HBV DNA 量が高値( $\geq 2,000$  IU/mL)であるほど肝細胞癌の発症率は高くなる一方、HBe 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)<sup>35</sup>。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<sup>56</sup>。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

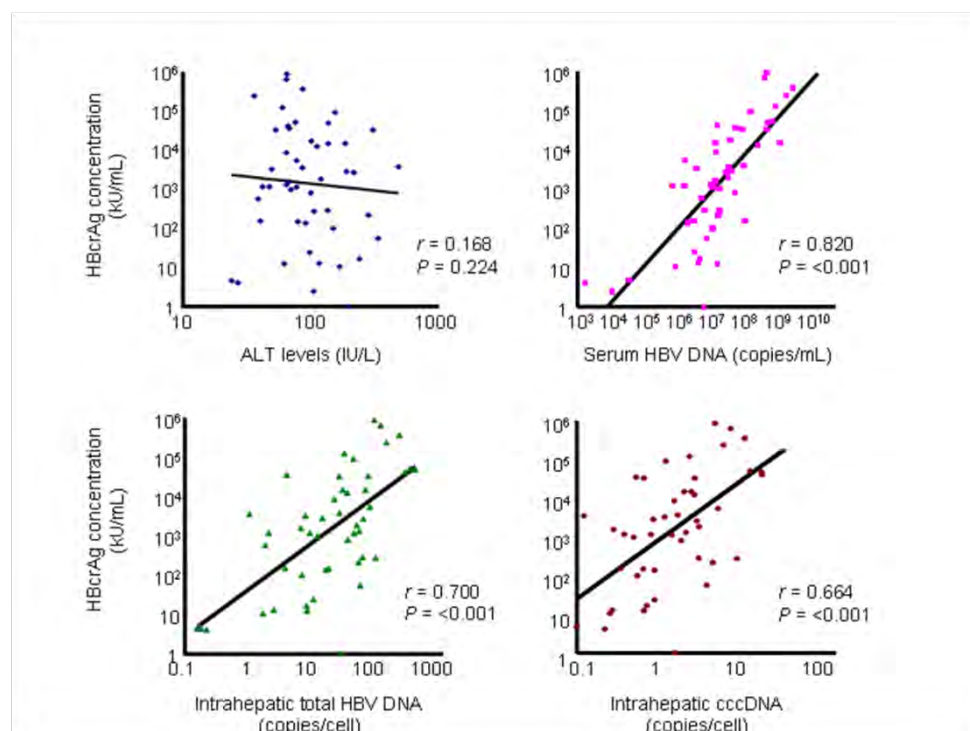
HB コア関連抗原 (HBV core-related antigen) は、pregenomic mRNA から翻訳される HBe 抗原、precore mRNA から翻訳される HBe 抗原、p22cr 抗原の 3 種類の抗原構成蛋白の総称である (図 2)。わが国で開発された測定系で、測定が簡便であり、短時間での自動測定も可能である。抗ウイルス治療がなされていない症例では HBe 抗原陽性・陰性を問わず HB コア関連抗原は血清中 HBV DNA 量と正の相関があった<sup>10</sup>。また肝内の total HBV DNA 量、肝内の cccDNA 量とも正の相関が得られた<sup>11</sup> (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<sup>4</sup>。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<sup>12</sup>や治療中止時期の決定<sup>13</sup>の血清マーカーとして有用である。

HBコア関連抗原と肝発がんとの関連について、多くのエビデンスが報告されている。自然経過において、HBs抗原低値でもHBコア関連抗原高値は肝発がんリスクであり<sup>1</sup>、HBe抗原陰性化後の肝発がん<sup>2</sup>、特にHBe抗原陰性、HBV DNA量が2,000~19,999 IU/mlかつALT値正常における肝発がん<sup>3</sup>とHBコア関連抗原量が関連することが示されている。核酸アナログ治療中のHBe抗原陰性例における肝発がんにおいても、治療開始前<sup>5</sup>、および治療開始1年後のHBコア関連抗原量が肝発がんに関連する<sup>6,7</sup>。最近開発された高感度定量系でもHBe抗原陰性例における治療開始前および治療開始1年後のHBコア関連抗原量が肝発がんに関連することが検証された<sup>8</sup>。さらにHBs抗原陰性化例においてもHBコア関連抗原の残存は肝発がんリスクであると示唆されている<sup>9</sup>。

**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**



したがって、迅速検査にも対応可能な（自動化）高感度コア関連抗原検査<sup>14</sup>は、治療中の発がんリスクの指標となるのみならず、現在開発中の治療薬の効果判定やHBV再活性化の早期診断にも有用である可能性が示唆され、今後の臨床応用が期待される。

#### 【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）。
- HB コア関連抗原は、自然経過、核酸アナログ治療中の発がんリスクの指標となりうる（レベル 2b、グレード B）。

### 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  $\alpha$  および IFN  $\beta$  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  $\alpha$ -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<sup>79-81</sup>

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  $\alpha$ 、 $\beta$  に共通であり、IFN  $\alpha$  または  $\beta$  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 $\alpha$ および IFN $\beta$

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<sup>82</sup>。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  $\alpha$  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<sup>83-85</sup>。

IFN  $\beta$  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  $\beta$  は IFN  $\alpha$  と共通の I 型 IFN 受容体に結合し、抗ウイルス効果は IFN  $\alpha$  と同等であるが、副作用のプロフィールが IFN  $\alpha$  とは異なる。特に、うつなどで IFN  $\alpha$  が投与できない症例では、天然型 IFN  $\beta$  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<sup>86</sup>。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<sup>87-89</sup>。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<sup>90</sup>。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<sup>87, 90</sup>。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<sup>91</sup>。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<sup>91</sup>。

### 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<sup>92, 93</sup>。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<sup>94</sup>。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<sup>95</sup>。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<sup>96</sup>。

### 【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 $\alpha$ -2a

PEG 化 IFN には、IFN $\alpha$ -2a に 40kD の分岐鎖 PEG を共有結合させた Peg-IFN $\alpha$ -2a と、IFN $\alpha$ -2b に 12kD の一本鎖 PEG をウレタン結合させた Peg-IFN $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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<sup>97</sup>。海外 (アジア) における、Peg-IFN $\alpha$ -2a と従来型 IFN $\alpha$ -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 $\alpha$ -2a で 28%であるのに対し IFN $\alpha$ -2a では 12%と Peg-IFN $\alpha$ -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<sup>98</sup>。

##### 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 $\alpha$ -2a 48 週投与群、Peg-IFN $\alpha$ -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<sup>8</sup>。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 $\alpha$ -2a 群で高かった。治療終了後 24 週時点における Peg-IFN $\alpha$ -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<sup>15</sup>。Peg-IFN $\alpha$ -2a の投与量 (90 $\mu$ g/180 $\mu$ 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 $\mu$ g を 48 週間投与した群では 36.2%であり、180 $\mu$ g 24 週間、90 $\mu$ g 48 週間、90 $\mu$ 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<sup>20</sup>。

わが国においても、HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する Peg-IFN $\alpha$ -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 $\alpha$  製剤を対照とした非劣性試験が実施された (Peg-IFN $\alpha$ -2a 90 $\mu$ g $\cdot$ 24 週群 41 例、Peg-IFN $\alpha$ -2a 180 $\mu$ g $\cdot$ 24 週群 41 例、Peg-IFN $\alpha$ -2a 90 $\mu$ g $\cdot$ 48 週群 41 例、Peg-IFN $\alpha$ -2a 180 $\mu$ g $\cdot$ 48 週群 41 例、

天然型 IFN $\alpha$ ・24 週群 43 例)<sup>21</sup>。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 $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g・24 週群 4.9%、Peg-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g・24 週群 9.8%、Peg-IFN $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g・48 週群 17.1%、Peg-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g・48 週群 19.5%、天然型 IFN $\alpha$ ・24 週群 7.0%であり、Peg-IFN $\alpha$ -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 $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g・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  $\mu$ g とすることが可能となっている<sup>99</sup>。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<sup>100</sup>。

一方、Peg-IFN $\alpha$ -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<sup>15</sup>。さらに Peg-IFN $\alpha$ -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<sup>14</sup>。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<sup>100</sup>。また、Peg-IFN $\alpha$ -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<sup>16</sup>。

#### 【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 $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g/180  $\mu$ 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 $\alpha$ -2a 48 週投与群、Peg-IFN $\alpha$ -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<sup>27</sup>。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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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<sup>27</sup>。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 $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g/180  $\mu$ g の効果を比較する 2 群比較試験が行われた (Peg-IFN $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g 群 32 例、Peg-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ 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 $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g 群では 78.1%、180  $\mu$ g 群では 93.1%で、180  $\mu$ 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<sup>21</sup>。もっとも、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 $\alpha$ -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<sup>31</sup>。一方、HBe 抗原陰性例における Peg-IFN $\alpha$ -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 $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g $\cdot$ 48 週間投与に引き続いて 135  $\mu$ 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<sup>30</sup>。このように、HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対する Peg-IFN $\alpha$ -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 $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g/180  $\mu$ 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<sup>101</sup>。Peg-IFN $\alpha$ -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<sup>102</sup>。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命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<sup>103</sup>。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<sup>8, 27, 104</sup>、効果の持続も同等である<sup>96, 105, 106</sup>。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<sup>107</sup>。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<sup>108, 109</sup>、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<sup>104, 110, 111</sup>、年齢<sup>112</sup>、線維化<sup>113</sup>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 <sup>20</sup>	Lau <sup>8</sup>	Buster <sup>114</sup>	Janssen <sup>115</sup>	Sonneveld <sup>116</sup>	林 <sup>21</sup>
投与方法	$\alpha$ -2a 90/180 $\mu$ g	$\alpha$ -2a 180 $\mu$ g ± LAM <sup>*1</sup> 100 mg	$\alpha$ -2a 180 $\mu$ g $\alpha$ -2b 100 $\mu$ g	$\alpha$ -2b 100 $\mu$ g ± LAM <sup>*1</sup> 100 mg	$\alpha$ -2a/ $\alpha$ -2b ± LAM <sup>*1</sup> 100 mg	$\alpha$ -2a 90/180 $\mu$ g
投与期間	24/48 週	48 週	$\alpha$ -2a : 48 週 $\alpha$ -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 <sup>*2</sup>
性	NS		女性	NS	NS	女性 <sup>*2</sup>
ALT	高値 <sup>*2</sup>	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)	
<i>IL28B</i> 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 <sup>117</sup>	Rijckborst <sup>118</sup>	Moucari <sup>119</sup>	Marcellin <sup>31</sup>	林 <sup>21</sup>
投与方法	$\alpha$ -2a 180 $\mu$ g ±LAM <sup>*1</sup> 100 mg	$\alpha$ -2a 180 $\mu$ g ±RIB <sup>*2</sup> 1,000/1,200 mg	$\alpha$ -2a 180 $\mu$ g	$\alpha$ -2a 180 $\mu$ g ±LAM <sup>*1</sup> 100 mg	$\alpha$ -2a 90/180 $\mu$ 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<sup>104, 110, 111</sup>。また、Peg-IFN $\alpha$ -2a の低用量 (90  $\mu$ 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<sup>98</sup>。しかし、Peg-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ 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<sup>20</sup>。この理由として、Peg-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ 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<sup>114, 115</sup>、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<sup>8</sup> (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<sup>31, 117-119</sup> (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 $\alpha$   $\pm$  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<sup>76</sup>。他の報告でも Peg-IFN $\alpha$  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<sup>120, 121</sup>、その後の HBs 抗原の消失が期待できる。また、Peg-IFN $\alpha$   $\pm$  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高く、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<sup>75</sup>。

また HBe 抗原陰性例でも、Peg-IFN $\alpha$  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  $2.1 \pm 1.2$  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<sup>119</sup>。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<sup>122</sup>。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<sup>123</sup>。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<sup>112</sup>、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<sup>124</sup>。国内臨床試験の Peg-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ 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<sup>21</sup>。海外の試験では、Peg-IFN 治療効果と年齢に関連はなく<sup>20, 115</sup>、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<sup>114, 116</sup>、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<sup>113</sup>、Peg-IFN では治療効果と線維化には関連がない<sup>102</sup>。

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 $\alpha$ +リ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<sup>116</sup>。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 $\alpha$  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、 $1,000/\text{mm}^3$  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<sup>125</sup>。

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<sup>126-128</sup>、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 $\alpha$ -2a 単独投与の臨床試験において、従来型 IFN $\alpha$ -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 $\alpha$ -2a より軽度であった<sup>129</sup>。Peg-IFN $\alpha$  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<sup>130</sup>。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）。ADVについては2022年5月に販売が中止となった。

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<sup>131-134</sup>。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<sup>135, 136</sup>。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<sup>137</sup>。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<sup>131, 138, 139</sup>。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<sup>138-141</sup>。さらに組織学的にも治療開始後1年で改善がみられる<sup>142</sup>。

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<sup>134, 143, 144</sup>。日本の報告<sup>139</sup>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<sup>96</sup>。

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<sup>145, 146</sup>。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<sup>139, 147-154</sup>。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<sup>139, 149, 154</sup>。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<sup>139, 147, 149-151, 154</sup>。

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<sup>149, 152, 155</sup>。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、厳重な注意が必要である<sup>156, 157</sup>。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<sup>145</sup>、1 日 10 mg の投与が保険適用となっていた。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<sup>158-167</sup>、LAM 耐性ウイルス出現例に対し LAM と ADV 併用療法が広く用いられていた。しかし、ADV 単独投与では 5 年で ADV 耐性 (rtA181T/V、rtN236T) が HBe 抗原陽性例で 21%、HBe 抗原陰性例で 29%と報告される<sup>168</sup> など ADV 耐性ウイルスの出現、加えて腎機能障害、低 P 血症、Fanconi 症候群などの副作用が臨床上的問題となっていた。ADV は 2022 年 5 月発売中止となり、現在 ADV が投与されている症例は TDF または TAF への変更が必要である。

### 【Recommendation】

- ADV 投与例では TDF または TAF への変更が必要である（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<sup>169</sup>。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<sup>9, 28, 170</sup>。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<sup>171</sup>。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<sup>170</sup>。

ETV 投与期間 5 年の長期成績が報告されている<sup>17, 172</sup>。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<sup>24</sup>。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<sup>10, 23, 173</sup>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<sup>23</sup>。また耐性ウイルスの出現は 3 年目で 3.3%であった<sup>23</sup>。

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<sup>174-176</sup>。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<sup>177</sup>。<sup>178</sup>。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<sup>179-181</sup>、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<sup>181</sup>。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、テノホビルニリン酸となる。テノホビルニリン酸は、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<sup>182</sup>。naive 例に対する TDF (300 mg/日) と ADV (10 mg/日) の比較試験<sup>11</sup>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<sup>18</sup>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<sup>183</sup>。非代償性肝硬変に対して TDF を投与した報告<sup>184</sup>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<sup>185</sup>。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<sup>186</sup>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<sup>187</sup>。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<sup>188</sup>。また他の報告<sup>189</sup>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<sup>190</sup>。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。また 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<sup>191</sup>。



## 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）<sup>12</sup>、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）<sup>192</sup>が行われた。

未治療例を対象としたLOC115409試験<sup>12</sup>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。

**表14 TDF 国内第3相試験の成績(核酸アナログ未治療例)<sup>12</sup>**

	TDF (n=109)	ETV (n=56)
<b>治療開始時</b>		
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%)
<b>治療開始後 48 週時</b>		
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%)

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。

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）<sup>192</sup>。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。

**表15 TDF 国内第 3 相試験の成績(核酸アナログ治療抵抗例)<sup>192</sup>**

症例数 (n)	34
<b>TDF 治療開始時</b>	
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%)
<b>耐性変異 (n=29)</b>	
LAM 耐性 *1	28 (97%)
ADV 耐性 *2	4 (14%)
ETV 耐性 *3	22 (76%)
<b>TDF 治療開始後 48 週時</b>	
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	

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<sup>188</sup>。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<sup>189</sup>。

#### 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<sup>193</sup>。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<sup>194</sup>、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<sup>195</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>196</sup>。

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<sup>191</sup>。

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<sup>196</sup>。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<sub>max</sub> は 1.8 倍、TFV の AUC は健康成人の 5.7 倍、C<sub>max</sub> 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<sup>13, 29</sup>。

4-5-2-1. HBe 抗原陰性例に対する成績（表16）

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<sup>29</sup>。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、クレアチニンクリアランスが 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。

**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	

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。

#### 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<sup>13</sup>。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。

**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

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。

## 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。

**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)

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)。

#### 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<sup>197</sup>、あるいは寛骨（大腿骨近位部）<sup>198</sup>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±2.29%	-1.72±2.57%	<0.0001
	脊椎	-0.42±2.93%	-2.29±3.13%	<0.0001
陰性	大腿骨近位部	-0.29±2.14%	-2.16±2.17%	<0.0001
	脊椎	-0.88±2.86%	-2.51±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21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  $0.012 \pm 0.0913$  mg/dL、TDF 群では  $0.020 \pm 0.1030$  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  $\beta_2$  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  $0.009 \pm 0.1238$  mg/dL に対して、TDF 群は  $0.026 \pm 0.0948$  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  $\beta_2$  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。

**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)**

HBe 抗原	TAF	TDF	p 値	
陽性	血清クレアチニン	0.009 ± 0.1238 mg/dL	0.026 ± 0.0948 mg/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 $\beta_2$ ミクログロブリン / クレアチニン比	-5.5%	40.0%	<0.001
	陰性	血清クレアチニン	0.012 ± 0.0913 mg/dL	0.020 ± 0.1030 mg/dL
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 $\beta_2$ ミクログロブリン / クレアチニン比		1.1%	35.9%	<0.001

#### 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<sup>199</sup>。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。

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ーである RBP/クレアチニン比および尿中  $\beta_2$  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<sup>157, 200</sup>。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<sup>201, 202</sup>。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 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<sup>6, 203</sup>。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<sup>167</sup>。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 300mg 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<sup>204</sup>。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<sup>171</sup>。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<sup>205, 206</sup>。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<sup>207</sup>。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<sup>192</sup>。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 300mg の単独療法と TDF 300mg 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<sup>208</sup>。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<sup>209</sup>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<sup>210</sup>。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<sup>196</sup>。なお最近、韓国と日本から、LAM または ETV 耐性ウイルスに対する TDF 投与により **viral breakthrough** を来した症例が報告された<sup>211-213</sup>。遺伝子解析では、LAM や ETV 耐性を起こす部位以外のポリメラーゼ領域に複数個の変異が認められたと報告されている。

#### 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 型慢性肝炎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<sup>214</sup>、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<sup>215</sup>。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<sup>216, 217</sup>。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<sup>218</sup>、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%、 $p=0.049$ ）<sup>219</sup>。

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<sup>220, 221</sup>。主な内容を表 2 3 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 2 4）。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<sup>40, 222</sup>。

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。



### 【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は、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は、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）。

#### 4-7-2. 核酸アナログとIFNの併用療法

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。この併用療法には、①核酸アナログとIFNを同時に投与する「同時併用療法（de novo strategy）」、②核酸アナログ投与中に一定期間IFNを併用し（あるいは併用期間なしに）IFN治療に切り替えて核酸アナログ治療を終了する「sequential療法（switch-to strategy）」、③核酸アナログ投与中に一定期間IFNを併用する「add-on療法」がある。

##### ①同時併用療法（de novo strategy）

“治療効果の増強”を目的として行われたが、HBs抗原消失という観点からは十分な治療効果が得られていない。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。また、HBs抗原の変化に関する治療効果は検討されなかった<sup>115, 223, 224</sup>。その後のPeg-IFNとTDFとの同時併用療法では、Peg-IFN単剤治療やTDF単剤治療に比して、HBs抗原の有意な低下が認められ、その効果は長期的にも確認された<sup>225-227</sup>。しかし、HBs抗原の消失は、ゲノタイプAでは30%超の症例で確認されたのに対して、ゲノタイプCやHBe抗原陰性の症例では5%未満だった<sup>226</sup>。またわが国からのPeg-IFNとETVとの同時併用療法では、同時併用療法群のHBs抗原消失率は、治療終了後1年で3.8%、5年で15%であった<sup>228, 229</sup>。一方、オランダからのランダム化比較試験では、Peg-IFNとTDFとの同時併用療法群は、HBV DNAが低値の無治療経過観察群と比較して、HBs抗原量は有意に低下したもののHBs抗原消失率に差はなかった<sup>230</sup>。また、ゲノタイプCを主体とするタイのコホートにおいても、Peg-IFN単剤治療とPeg-IFNとETV同時併用療法とのランダム化比較研究では、同様にHBs抗原消失率に差はなかった

<sup>231</sup>。これらのことから現時点では、HBs 抗原消失というエンドポイントにおいて、IFN と核酸アナログの同時併用療法が単剤治療よりも治療効果が高いという明確なエビデンスは得られていない。

### ②sequential 療法 (switch-to strategy)

2005 年、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報告された<sup>232</sup>。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、中には対照群と比較して HBs 抗原消失率が上昇したとする研究もあるが<sup>13, 233-236</sup>、総じて HBs 抗原消失率の有意な増加は示されていない<sup>237-240</sup>。わが国からの非ランダム化比較試験では、Peg-IFN への sequential 療法群では核酸アナログ治療継続群に比して HBs 抗原は有意に低下したが、HBs 抗原消失は 33 例中 2 例 (6%) であり、その効果は限定的であった<sup>241</sup>。

一方、核酸アナログの中止を目的とした sequential 療法については、厚生労働省研究班において、核酸アナログ投与 95 例 (年齢中央値: 45 歳、男性: 68 例、核酸アナログ投与期間の中央値: 4.9 年、ゲノタイプ C: 77 例 (82%)、HBe 抗原陽性: 33 例 (35%)) を対象とし、核酸アナログ中止後、Peg-IFN 180 $\mu$ g/週を 48 週間投与する前向き試験が行われた。治療終了後 48 週時点における「ALT<31 IU/l、HBe 抗原陰性、HBV DNA<4.0 log copies/ml、核酸アナログ再開なし」をエンドポイントとし、これを満たす群を responders と定義して responders に関与する因子を検討したところ、sequential 療法開始時の HB コア抗原<3.9 log U/ml と HBs 抗原<3.1 logIU/ml が responders に関連する独立因子であることが示された<sup>242, 243</sup>。また、sequential 療法導入後の HBs 抗原の低下量も治療効果に関連していることが示唆されている<sup>244</sup>。

以上より、sequential 療法は核酸アナログ治療を安全に中止する方法の一つとなり得る可能性があるが、HBs 抗原消失についての臨床的效果は限定的である。

### ③add-on 療法

HBe 抗原陽性群を対象としたランダム化比較試験において、ETV 治療への Peg-IFN の add-on 療法では、ETV 単独療法群に比して HBs 抗原低下率は有意に大きかったが、最終的な HBs 抗原消失率に差はなく<sup>245</sup>、同様の結果は別のコホートでも確認されている<sup>246</sup>。さらに、長期経過については、ゲノタイプ A の 1 例が HBs 抗原消失を達成したのみであった<sup>247</sup>。また、HBe 抗原陰性群を対象とした Peg-IFN の add-on 療法のランダム化比較試験では、add-on 療法により HBs 抗原は有意に低下したが、最終観察期間の HBs 抗原消失に差はなかった<sup>248, 249</sup>。また副作用の観点から、add-on 療法群では、インフルエンザ様症状などの副作用出現率が有意に多かったことが報告されている<sup>245</sup>。

わが国からの非ランダム化多施設共同研究では、TDF により 12 週以上治療された患者を対象に、Peg-IFN の add-on 療法の効果を TDF 単独療法群との間で比較検討した。add-on 療法中の HBs 抗原の低下量が 0.2 logIU/mL/year 以上の症例は、add-on 療法群では 41%であり、

TDF 単独療法群の 2%より有意に高い比率だった。しかし、add-on 療法終了後にはこの HBs 抗原低下量の差は消失し、最終観察期間までに HBs 抗原消失に至った患者はいなかった<sup>250</sup>。また、他のコホートにおいても同様の結果が示されており、add-on 療法の効果は治療中のみに限られていた<sup>249, 251</sup>。

以上①～③より、現時点において核酸アナログと IFN の併用療法、ことに sequential 療法は、核酸アナログによる HBs 抗原の消失率向上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る。また、現時点において核酸アナログと IFN の併用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、核酸アナログと IFN の併用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核酸アナログと IFN の併用療法終了後の再治療

核酸アナログ治療、あるいは核酸アナログと IFN の併用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<sup>252</sup>。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。

#### 【Recommendation】

- 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<sup>112</sup>、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<sup>8, 20, 21, 115, 124</sup>。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<sup>100</sup>。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<sup>253</sup>、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<sup>254</sup>。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<sup>255</sup>。

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）

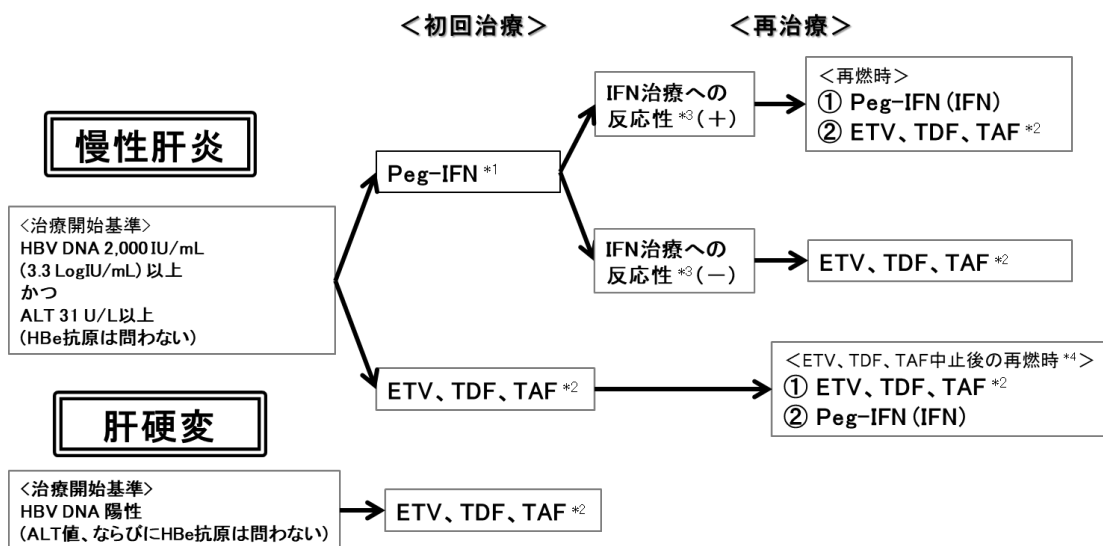
従来型 IFN ないし Peg-IFN による既治療で HBV DNA 量ならびに ALT 値が低下し、肝炎の鎮静化を認めたものの、その後再燃した症例では、Peg-IFN 治療による再治療を考慮する。従来型 IFN で肝炎の鎮静化が得られなかった症例でも、Peg-IFN での再治療は選択肢となる。ただし、IFN への認容性に乏しい場合、IFN 治療を行ったにもかかわらず線維化の進展が明らかな場合には、核酸アナログ (ETV、TDF、TAF) による治療を検討する。

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<sup>220</sup>。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型肝炎に対する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。

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 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(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。

### 【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）。

#### 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。ETV単剤投与の長期投与例では、1.5%（1094例中16例）でviral breakthroughの出現が報告されている<sup>256</sup>。特にHBe抗原陽性が持続する場合は、薬剤変更も考慮される。

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またはTAFへの切り替えも可能である。ETVからTAFに切り替えた短期的（48-96週）なデータでは、安全性に問題は認めず、HBs抗原量の低下などの抗ウイルス効果はETVと同等であった<sup>257-262</sup>。TDF単剤投与でも同治療の継続または、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。またTDFまたはTAF治療中に何らかの副作用が認められた場合は、ETVへの変更も可能である。LAM、ADV、ETVの薬剤耐性を認めTDF単剤治療でHBV DNA量が<60 IU/mLを達成している症例でTAFに切り替えた場合、98.9%（86/87）でHBV DNA量が<60 IU/mLを維持されていたと報告され<sup>263</sup>、eGFRおよび骨密度の改善も示されている。このように腎機能障害、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。

LAM+ADV併用、ETV+ADV併用でHBV DNAが陰性化している症例では、LAM+TAF（またはTDF）併用、ETV+TAF（またはTDF）併用への変更を必要とする。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TDFの副作用出現の可能性を念頭に置き、LAM+TAF併用、あるいはETV+TAF併用への変更も可能である。また、24-48週間の短期的なデータであるが、LAM+ADV併用、ETV+ADV併用、LAM+TDF併用、ETV+TDF併用からTAF単剤への変更の有効性が示されている<sup>261, 262</sup>。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（またはLAM）+TAF併用またはTAF単剤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、ETV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。

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

<現在の治療>

<推奨される治療>

LAM単独 → ETV単独 or TAF<sup>\*3</sup>単独

(耐性変異出現の観点から薬剤変更を推奨)

ETV単独 → そのまま治療継続 or TAF単独

(治療継続、あるいは耐性変異出現の観点から薬剤変更)

TDF単独 → そのまま治療継続 or TAF<sup>\*4</sup>単独 or ETV単独

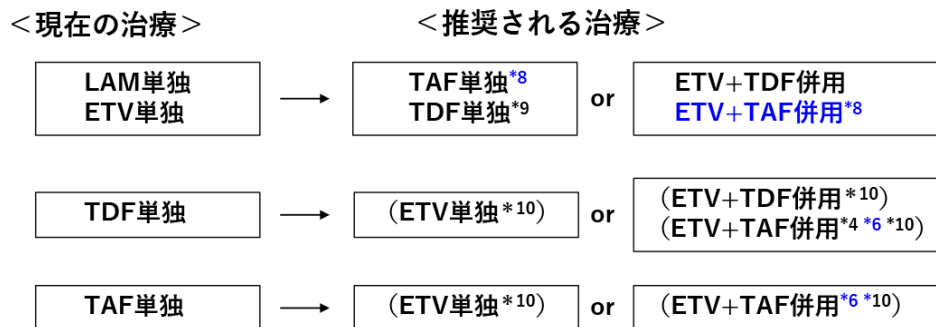
TAF単独 → そのまま治療継続 or ETV単独

LAM+ADV併用  
ETV+ADV併用 → LAM+TDF or LAM+TAF併用<sup>\*5 \*6</sup>  
ETV+TDF or ETV+TAF併用<sup>\*5 \*6</sup> or TAF<sup>\*7</sup>単独

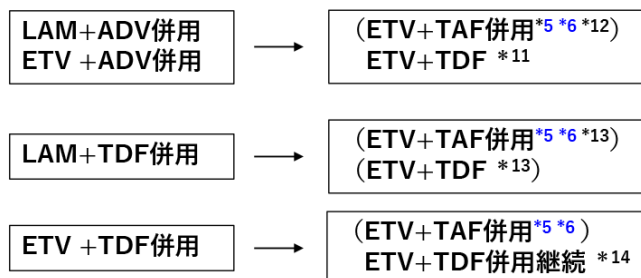
LAM+TDF併用  
ETV+TDF併用 → そのまま治療継続 or (ETV+TAF併用<sup>\*5 \*6</sup>) or TAF<sup>\*7</sup>単独

(治療継続、あるいは安全性の観点から薬剤変更)

## B. 治療効果不良（HBV DNA陽性）例\*2



(単独療法を推奨、あるいは併用療法も選択可能)



(併用療法を推奨)

\*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 ADV 併用はTAF 併用に変更、TDF 併用からTAF 併用への切り替えは長期的な副作用出現の可能性を考慮して選択となる（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 併用の臨床データは短期的・少数例であり十分明らかになっていない（レベル2a、グレードB）。

\*7 TAF 単独の臨床データは短期であり長期的な成績は示されていない（レベル2a、グレードB）



- \*8 ETV 効果不良例のうち HBV DNA 量 (>2000IU) では、TAF 単独療法の効果はやや低下するため、ETV との併用療法が望ましい (レベル 2a, グレード B)。
- \*9 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 単独と 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)。
- \*10 TDF あるいは TAF 治療効果不良例に対する ETV 単独、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)。
- \*11 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 既往例では抗ウイルス効果が減弱したことから、TDF 単独ではなく TDF 併用を推奨する (レベル 4, グレード B)。
- \*12 TAF の効果は TDF と同等であることが示されているため、TAF についても単独ではなく併用を推奨する (レベル 6, グレード B)。
- \*13 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)。
- \*14 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。

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。単剤での治療は今後長期投与のエビデンスを集積することが必要である。併用投与では、長期的な安全性の観点から 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。一方、ETV 治療効果不良例 (HBV DNA 量 > 20 IU/mL) に対する TAF 単独 48 週間投与での HBV DNA 量の陰性化 (HBV DNA 量 < 20 IU/mL) 率は、HBV DNA 量が 20-2,000 IU/mL の症例で 97.1% (33/34)、HBV DNA 量が > 2,000 IU/mL の症例で 75% (9/12) と報告されている<sup>261</sup>。

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。TDF 単剤投与中に治療効果不良 (HBV DNA 量 > 100 IU/mL) または viral breakthrough を起こした症例において TAF 単剤投与に変更した場合、ウイルスの持続的陰性化は 4 例中 1 例と報告されている<sup>264</sup>。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。長期的な安全性の観点からは ETV+TAF 併用が選択肢となり、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+ADV、LAM+TDF、ETV+ADV、ETV+TDF 併用による治療効果不良例 (HBV DNA 量 20-2,000 IU/mL) に対する TAF 単剤 48 週間投与での HBV DNA 量の陰性化率 (HBV DNA 量 < 20 IU/mL) は 77.8% (7/9) にとどまっている<sup>261</sup>。一方、LAM+TDF または ETV+TDF での治療効果不良 (HBV DNA 量 > 100 IU/mL) または viral breakthrough を起こした症例での ETV+TAF または LAM+TAF 併用への変更では、ウイルスの持続的陰性化は 3 例中 1 例のみであった<sup>264, 265</sup>。このように TDF 単剤または併用療法による治療効果不良例に対する TAF 単剤または併用療法の治療効果は限定的であり、現時点で明らかに有効な代替治療法はないため、新規治療薬の開発が望まれる。ETV+TDF 併用に対する治療効果不良例では、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。

なお、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、または TAF への変更も選択肢となる。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+ADV 併用、ETV+ADV 併用では、LAM+TAF（または TDF）併用、ETV+TAF（または TDF）併用への変更を必要とする（グレード A）。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）。また LAM あるいは ETV と ADV あるいは TDF の併用例では、TAF 単剤投与への変更も可能である。
- 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、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<sup>266-271</sup>。このため、無症候性キャリアは治療適応とはならない<sup>272</sup>。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<sup>38, 273-276</sup>。

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<sup>4, 36-38</sup>、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<sup>2, 4, 277</sup>、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<sup>2, 40, 43, 222, 278-280</sup>、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<sup>2, 43, 90</sup>。また肝線維化進展を反映する血小板数 15 万/ $\mu$ 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<sup>44, 45</sup>。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<sup>2, 40, 222, 277-281</sup>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）を参考にしたうえで、正確な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<sup>8, 20, 21</sup>、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<sup>14-16</sup>。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%<sup>15</sup>、3年後に 27%<sup>14</sup>、5年後に 69%<sup>16</sup>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<sup>8, 20, 21</sup>、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%<sup>14</sup>、14年で 64%(従来型 IFN)<sup>282</sup>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<sup>253</sup>LAM の投与が推奨される<sup>254</sup>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<sup>255</sup>。

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<sup>9, 28, 173</sup>、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<sup>10, 17</sup>。HBe 抗原セロコンバージョンは 1 年では 12~22%にとどまり<sup>9, 10, 23, 24, 173</sup>、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<sup>17</sup>。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<sup>10</sup>。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%<sup>9</sup>、3~5 年の治療で 0.6~5.1%である<sup>17, 22, 26</sup>。

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<sup>219</sup>。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<sup>130</sup>、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<sup>25</sup>。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<sup>4, 36, 38, 55, 283-288</sup>、HBV DNA が陰性化すると年率 1~3%で HBs 抗原も陰性化する<sup>289</sup>。

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<sup>38, 55, 276, 287, 290</sup>、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、治療適応を検討すべきである。

非活動性キャリアと診断した後も 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<sup>41</sup>。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<sup>277, 291-293</sup>。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<sup>277, 292, 294</sup>。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<sup>2, 40, 42, 43, 222, 278-280</sup>、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<sup>31</sup>。しかし、HBV DNA の陰性化は治療終了 24 週時点で 19%<sup>27</sup>、長期経過でも 18～21%にとどまり<sup>30, 31</sup>、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%<sup>108</sup>、治療終了後 3 年では 8.7～12%<sup>30, 31</sup>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%<sup>31</sup>、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<sup>122</sup>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<sup>254</sup>。

ETV 治療では、HBV DNA 陰性化は治療開始 48 週時点で 90%<sup>28</sup>、長期経過では 100%と極めて高率であり<sup>10</sup>、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<sup>28</sup>。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%<sup>295</sup>、ADV では 3.8 年で 5%<sup>168</sup>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<sup>296, 297</sup>。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<sup>102, 270, 298</sup>、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%）<sup>299</sup>。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<sup>23</sup>、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<sup>300</sup>。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<sup>298, 301-303</sup>、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<sup>304</sup>。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 $8.1 \pm 1.7$ が $6.6 \pm 2.4$ 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 $11.1 \pm 3.8$ から $8.8 \pm 2.3$ 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<sup>305</sup>。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%<sup>304</sup>、後者の報告では6か月生存率は88%であり<sup>305</sup>、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<sup>301</sup>。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<sup>306</sup>。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<sup>307</sup>、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<sup>308</sup>。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（ $p<0.025$ ）<sup>90</sup>。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%）<sup>309</sup>。他にも IFN 治療と発癌との関連を検討した論文は多いが<sup>310-315</sup>、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<sup>316</sup>。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<sup>317</sup>。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<sup>318</sup>。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<sup>319</sup>。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<sup>299</sup>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<sup>320</sup>。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%)<sup>321</sup>。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<sup>322</sup>、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<sup>96</sup>。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<sup>319</sup>。

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<sup>323</sup>。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<sup>324</sup>。

#### 【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）。

#### 5-5-3. 核酸アナログ製剤の違いによる肝発癌抑制効果の差

これまで示されてきた複数の研究結果から、核酸アナログ製剤の投与により肝発癌が抑制されることはほぼ間違いない。核酸アナログ製剤による肝発癌抑制効果について検討した無作為化比較試験としてはLAMについての一報が存在し、この研究ではLAM群の肝発癌のハザード比（HR）は0.49であり、LAMの肝発癌抑制効果が示された<sup>325</sup>。一方、LAMは高率に薬剤耐性を生じるなどの問題から既に第一選択薬としては推奨されていないが、第一選択薬として長らく推奨されているETVやTDFにおける肝発癌抑制効果を検討した研究も複数報告されている。ETVについて傾向スコアで背景をマッチさせた対照群との肝発癌率の比較をしたHosakaらの報告では、ETV投与群の累積肝発癌率は対照群に比し有意に低いことが示され、肝発癌のHRは0.37であった<sup>326</sup>。このETVによる肝発癌抑制効果は、慢性肝炎症例では明らかではなかったが、肝硬変症例では有意であり、肝発癌リスクが高い症例ほど、肝発癌抑制効果が鮮明になることが示唆された<sup>326</sup>。TDFについても、長期投与を行った国際共同試験の634例について、肝発癌リスク予測スコア（REACH-Bモデル）を用いて、TDFの肝発癌抑制効果が示された<sup>327</sup>。

このように、ETVおよびTDFによるそれぞれの肝発癌抑制効果については示されているものの、投与する核酸アナログ製剤の違いによる肝発癌抑制効果の差については十分に明らかではなく、特にETVとTDFとの差異については議論が非常に多い。ETVとTDFにおける肝発癌抑制効果の差を比較した最初の大規模研究は、Choiらによる韓国における24,156人の全国医療データベースを用いた研究で、傾向スコアマッチ（PSM）分析では、TDF群がHR 0.68（95%信頼区間0.60-0.78,  $p < 0.001$ ）でETV群に比し有意に肝発癌リスクが低いことが示され、さらに2,701例の病院コホートにおいても検証し同様の結果が得られたことが報告された（PSM: HR 0.68 [0.46-0.99]）<sup>328</sup>。しかし、本研究が発表された直後に、韓国のKim

らは TDF が承認された 2012 年以降 2014 年までに ETV または TDF を初回治療として開始した 2,897 例からなる多施設病院コホートにおける累積肝発癌率を解析し、PSM 分析および逆確率重み付け (IPTW) 分析の双方において、ETV 群と TDF 群との間に統計的な有意差は認められなかったことを示した (PSM: HR 1.02 [0.77-1.35],  $p = 0.884$ , IPTW: HR 1.00 [0.77-1.30],  $p = 0.988$ )<sup>329</sup>。また、韓国における 3,022 例の病院コホートを解析した Lee らの報告でも、両薬剤間の累積肝発癌率および死亡率は、コホート全体および PSM 分析のいずれにおいても有意差を認めなかったことが示された (PSM: 肝発癌率, HR 1.08 [0.52-2.24],  $p = 0.842$ ; 死亡率, HR 0.98 [0.36-2.62],  $p = 0.961$ )<sup>330</sup>。最近、韓国の全国医療データベースを用いたさらなる研究が報告されており、2013 年から 2017 年の間に ETV あるいは TDF が初回治療として開始された 55,473 例における分析では、両薬剤間の肝発癌リスクに差を認めなかったことが示された (観察期間中央値 3.4 年, HR 0.93 [0.86-1.01],  $p = 0.081$ )<sup>331</sup>。しかし、本研究では前述の Choi らの医療データベースの分析<sup>4</sup>と同様に、2012 年から 2014 年の間に治療が開始された症例に限りサブグループ解析すると有意差を認めたことも報告されている (HR, 0.85 [0.79-0.91],  $p < 0.001$ )<sup>331</sup>。

これらの研究において、同一国からのものでありながら、またコホートの一部が重複していると思われるにも関わらず、異なる結果が導き出された理由として、いくつかの要因が推定される。ひとつは研究間における患者選択と除外基準の違いである。例えば Kim および Lee らの研究では非代償性肝硬変患者は除外されており、各研究間における肝硬変患者の割合も異なっていたことから、各対象集団における肝発癌ポテンシャルは同等ではなく、またそれらが統計学的検出力にも影響を与えた可能性がある。また、全国的な医療データベースを用いた研究か、あるいは病院コホートを対象とした研究かも重要な相違点であり、全国的な医療データベースを用いた研究では、膨大な症例数を解析できる反面、服薬アドヒアランス、肝臓サーベイランスプログラム、および以前の核酸アナログ製剤投与歴など詳細についての解析が困難であり、これらが結果に影響した可能性は否定できない。さらに、いずれの研究においても ETV 投与群と TDF 投与群とでは、母集団における肝発癌ポテンシャルに関わる背景が相当に異なるうえ、治療時期や治療期間の違い、および観察期間等の違いもあるため、傾向スコア等で補正したとしても、これらがそれぞれの結果に大きく影響したと考えられる。

Choi および Kim らの報告以来、ETV と TDF における肝発癌抑制効果を比較した多数のコホート研究が報告されているが、TDF の優位性を示す報告がある一方で<sup>332-335</sup>、両者は同等とする報告も多数あり<sup>336-347</sup>、一定の見解は得られていない (表 2 5)。当初は韓国からの報告が多かったが、最近では韓国外からの報告も数多く見られる。その中で最大の研究の一つは香港全体における医療データベースに基づく後ろ向きコホート研究で、初回治療として ETV 単剤または TDF 単剤によって治療されたそれぞれ 28,041 人と 1,309 人の患者データを用いて解析され、TDF 群では ETV 群に比し有意に肝発癌リスクが低いことが韓国外で初めて示された (平均観察期間 3.6 年, HR 0.36 [0.16-0.80],  $p = 0.013$ )<sup>333</sup>。また本研究では、欠損

データに対しては多重代入法が適用され、PSM 分析、IPTW 分析、および競合リスク分析においても同様の結果が得られたことが報告された。台湾における全国レジストリデータベースを用いた研究では、7,248 例 (ETV 群 5,248 例、TDF 群 1,900 例) が解析され、コホート全体および PSM コホートの双方において両群間の肝発癌率には差を認めなかったが (平均観察期間 4.2 年、PSM: HR 0.82 [0.66-1.02],  $P = 0.078$ )、代償性肝硬変患者に限ると HR 0.54 で有意に TDF 群における肝発癌リスクが低いことが示された (PSM: HR 0.54 [0.30-0.98],  $p = 0.043$ )<sup>341</sup>。一方、台湾における 1,560 例の B 型肝硬変患者を対象とした多施設病院コホート研究では、全体および PSM コホート、IPTW コホートのいずれにおいても肝発癌率は TDF 群で有意に低いことが示されたが (PSM: HR 0.66 [0.46-0.95],  $p = 0.02$ ; IPTW: HR 0.73 [0.54-0.98],  $p = 0.043$ )<sup>344</sup>、対象を代償性肝硬変患者または 2011 年以降に登録された患者に限るとその差は消失したことが報告された。また、他の台湾における研究では代償性肝硬変患者における TDF 群の累積肝発癌率は低いものの、PSM 分析等で補正するといずれも統計学的有意差を見出すに至らなかったことが示された<sup>340</sup>。

B 型肝炎における肝発癌リスクは人種差やゲノタイプの違いにより影響を受けるが、ETV と TDF を比較した研究は、欧米からも報告されている。欧州における PAGE-B コホートを用いた代償性肝硬変を含む 1,935 例の白人を対象とした研究では、772 例の ETV 投与群と 1,163 例の TDF 投与群との間に累積肝発癌率の差はなく (平均観察期間 7.1 年)、多変量 Cox 回帰分析による肝発癌ハザードも有意差がないことが示された (HR 1.07 [0.64-1.81],  $p = 0.791$ )<sup>338</sup>。また、フランスにおける多施設前向きデータベース (ANRS Co22 Hepather コホート) における 1,800 例 (ETV 群 814 例、TDF 群 986 例) のコホート研究でも ETV 群と TDF 群との間に肝発癌率の差を見出すには至らず (平均観察期間 4.2 年、HR 1.51 [0.58-3.92])、IPTW 分析でも同様であった (HR 1.24 [0.49-3.13])<sup>343</sup>。さらに、米国における退役軍人データベースを用いた研究では、2,193 例の ETV 投与群と 1,094 例の TDF 投与群との間に累積肝発癌率の差はなく (平均観察期間 5.4 年)、PSM 分析、競合リスク分析、および多重感度分析を用いてもこの結果は変わらなかったことが示された (PSM: HR, 1.00 [0.76-1.32])<sup>342</sup>。この様に、欧米人のデータに基づく解析では、TDF の優位性を再現する研究結果は得られていない。また、わが国を含むアジアを中心とした国際コンソーシアム 6 カ国 19 施設における 5,537 例を対象とした後ろ向きコホート研究では、未補正データを用いると HR 0.45 で TDF 群における肝発癌リスクは有意に低かったが、TDF 群は有意に若年で、肝病変非進行例が多く、年齢、性別、国籍、血清アルブミン値、血小板値、血清 AFP 値、肝硬変、糖尿病の有無で補正した多変量解析では有意差は認められず (HR 0.81 [0.42-1.56],  $p = 0.52$ )、1,040 例による PSM コホートでも両群間に差がなかったことから (HR 0.89 [0.41-1.92],  $p = 0.7$ )、肝発癌リスクにおいて ETV と TDF は同等であると結論付けられた<sup>336</sup>。

この様に個々のコホート研究における結果は一定していないために、複数のシステマティック・レビューおよびメタアナリシスも報告されている<sup>348-358</sup>。これらにおいては、TDF の肝発癌抑制効果における優位性を全体的、あるいは部分的に示す研究が比較的多く認めら



れるものの、最終的な結論を得るには至っていない。2019年11月までに発表された ETV と TDF の肝発癌リスクを比較した 7 報 35,785 例を用いた検討では、TDF 投与群における肝発癌リスクは ETV 投与群に比し有意に低いことが報告された (HR 0.75 [0.58-0.96])<sup>351</sup>。また、11 報 70,864 例に基づく研究でも、TDF 群において有意に肝発癌リスクが低いことが示された (HR 0.75 [0.65-0.87])<sup>352</sup>。17 報を解析した研究では、相対危険度 0.63 で TDF 群は有意に肝発癌リスクが低いことが示され、肝硬変患者においても同様の結果が示された (相対危険度 0.69)<sup>358</sup>。加えて、13 報 85,008 例 (ETV 投与群 56,346 例、TDF 投与群 28,662 例) に基づく Cheung らの解析でも、肝発癌リスクは TDF 群で有意に低いことが示され (HR 0.81 [0.67-0.99])、肝硬変症例においても同様の結果が得られたが (HR 0.73 [0.62-0.8])、非肝硬変症例では有意差を認めなかったことも指摘された (HR 0.83 [0.51-1.35])<sup>353</sup>。

したがって、各研究における肝硬変患者の割合や患者背景の違いは結果に大きな影響を与えることは明らかである。実際、15 報 61,787 例 (ETV 群 45,686 例、TDF 群 16,101 例) を解析した研究では、TDF 投与群における発癌リスクは有意に ETV 投与群に比し低いことが示され (HR 0.80 [0.69-0.93],  $p = 0.003$ ,  $I^2 = 13\%$ )、感度分析、PSM 分析、および肝硬変症例においても同様であったが<sup>357</sup>、非代償性肝硬変例組み入れの有無やサンプルサイズが、研究間の heterogeneity に大きく影響を与えることも指摘された。また、最近の 14 報 263,947 人年を解析した研究では、baseline の未補正データを用いると有意差を示すことはできなかったが、ETV 群と TDF 群とでは、年齢、肝硬変の有無、HBe 抗原陽性率、HBV DNA レベルが異なるため、多変量回帰分析による補正データを用いると、TDF 群が ETV 群に比し有意に肝発癌リスクが低いことが示された (HR 0.79 [0.63-0.99])<sup>355</sup>。

また、個々の研究間における観察期間の違いも結果に影響を与える。13 報の研究 (80,202 例、肝発癌例 4,097 例) に基づくメタアナリシスでは、研究間の heterogeneity が大きいことが指摘されており、多変量で補正した解析においても肝発癌リスクに差は認めず (HR 0.86 [0.72-1.04])、PSM メタアナリシスにおいても有意差を認めなかったことが示された (HR 0.83 [0.66-1.03])。一方、本研究のサブ解析では、特に観察期間が 4 年以上の 7 研究では有意差を認めなかったが (HR 1.01 [0.88-1.17])、4 年未満の 5 研究においては TDF 群における肝発癌リスクは有意に低いことが示された (HR 0.68 [0.54-0.86])<sup>356</sup>。また、32 報 78,136 例に基づく解析では、相対危険度は有意に TDF 群で低いものの (相対危険度 0.55 [0.42-0.72])、pooled HR には有意差を認めず (HR 0.87 [0.73-1.04])、とくに各研究間における観察期間が結果に大きく影響を及ぼすことが指摘され<sup>349</sup>、観察期間が短い患者群では発癌リスクが低く評価される可能性が示唆される。

さらに、個々のコホート研究が如何なるデータベースを解析対象としたかも結果に影響する。Tseng らによる 31 研究 119,053 例を解析した研究では、有意な heterogeneity が認められたものの ( $I^2 = 56.4\%$ ,  $p = 0.0038$ )、共変量で補正した肝発癌リスクは、ETV 群と TDF 群とでは同等であることが示された (HR 0.88 [0.73-1.07],  $p = 0.20$ )<sup>354</sup>。ただし、とくに病院コホートを用いた研究では両群間に有意差はなかったが (HR 1.03 [0.88-1.21],  $I^2$



= 0%)、医療データベースを用いた研究では、TDF 群において有意に肝発癌リスクが低かったことも報告された (HR 0.67 [0.59-0.76] ,  $I^2 = 0\%$ )。また、前述の 13 報 85,008 例に基づく Cheung ら解析においても同様に、病院コホートによる臨床データの解析研究では有意差を認めなかったが (HR 0.97 [0.80-1.18])、医療電子データベースを用いた研究では、肝発癌リスクは TDF 群で有意に低いことが示された (HR 0.63 [0.51-0.78])<sup>353</sup>。

これまで述べてきたように、ETV と TDF における肝発癌抑制効果の差については、個々のコホート研究においては一定の見解は得られておらず、システマティック・レビューやメタアナリシスでは TDF の優位性を示すものが比較的多いものの、heterogeneity が大きく、最終的な結論を得るには至っていない。TDF の優位性を示す研究の多くは医療データベースに基づくものであるが、これらのデータベースを用いることは、多数例の解析が可能であるという利点があるが、両群間における発癌リスクや組み入れ症例数の不均衡、および治療開始時期や治療期間が異なるうえ、欠損データも多く、統計学的補正が不可能な交絡因子も多く潜在するという欠点がある。また、ETV と TDF とでは承認された時期が異なり、先に承認された ETV の投与を受けている症例はより肝病態の進展した発癌リスクの高い症例が多い。一方で、TDF はその安全性と副作用のプロファイルから高齢者への投与が相対的に少なく、若年女性への投与が多い傾向にあるうえに、十分な肝発癌を観察するためのフォローアップ期間が短いことも指摘されている。現在は、TDF の副作用への懸念から、TAF が第 1 選択として用いられることが多いが、現時点で ETV と TAF とを比較した研究は、韓国 3 施設の病院コホートに基づく 1 報のみである。本研究では、2012 年から 2019 年までに ETV または TAF が投与された 1,810 症例（非代償性肝硬変は除外、ETV 群 1,525 例、TAF 群 285 例 [TDF からスイッチされた症例も含む]）が解析され、両群間における肝発癌率に差は認めず (HR 0.681,  $p = 0.255$ )、PSM 分析、IPTW 分析においても同様であったことが報告されている<sup>359</sup>。一方、TDF の優位性を支持する科学的根拠としては、Choi らも指摘した通り<sup>328</sup>、TDF におけるより高いウイルス学的、および生化学的効果が挙げられている。しかし、TDF のウイルス学的および生化学的効果と肝発癌抑制効果との関連は必ずしも再現性をもって示されていない。一方、TDF における HBs 抗原抑制効果は ETV に比し良好であることが指摘されている<sup>360</sup>。また、ETV と TDF とでは、それぞれヌクレオシドアナログであるか、あるいはヌクレオチドアナログであるかという、構造上の決定的な違いがある。Murata らの基礎的検討では、TDF は ETV とは異なり、腸管細胞における IFN- $\lambda 3$  の発現がより強く誘導されることが示されており<sup>361</sup>、IFN- $\lambda 3$  が抗腫瘍作用を持つことが示唆されていることから<sup>362, 363</sup>、門脈を介して肝臓に到達する IFN- $\lambda 3$  が肝発癌に抑制的に関与することが想定される。以上より、TDF が ETV と比較して肝発癌リスクを大幅に低減するかどうかについては一定の結論がない。当初報告された TDF の優位性については、アジアおよび欧米からの研究において、必ずしも再現性をもって示されていないことから、核酸アナログ製剤の第一選択として ETV、TDF、あるいは TAF を推奨している現行のガイドラインを発癌抑制効果の観点から直ちに変更する必要はない。ただし、すべての研究は ETV と TDF との同等性、あるいは TDF の優

位性を支持するものであり、ETV の優位性を示すものは存在しないことから、TDF あるいは TAF の恩恵を受けうる患者集団のサブセットを特定するための、さらなる研究が必要と思われる。

【Recommendation】

- TDF が ETV に比し、より肝発癌リスクを低減することを示唆する報告はあるが、研究間の heterogeneity が大きく一定の結論は得られておらず、現行の核酸アナログ製剤の第一選択 (ETV、TDF、あるいは TAF) の推奨は現時点では変更されない。

表 25. ETV と TDF の肝発癌抑制効果を比較した主なコホート研究 (発表年月順)

著者 掲載誌・年・月	国・地域	対象	症例数	年齢	肝硬変 割合	観察 期間 (M)	肝発癌数 (/100 人年)	肝発癌 リスク*
Choi J, et al. 328 <i>JAMA Oncol</i> 2019 Jan.	韓国	全国デー タベース	ETV: 11,464 TDF: 12,692	49.3 48.6	26.1% 27.5%	51.0 36.0	1.19 0.89	HR 0.68 (0.59-0.77)
Choi J, et al. 328 <i>JAMA Oncol</i> 2019 Jan.	韓国	病院 コホート (単施設)	ETV: 1,560 TDF: 1,141	49.2 48.1	59.9% 57.2%	48.0 32.0	2.26 1.31	HR 0.66 (0.46-0.96)
Kim SU, et al. 329 <i>J Hepatol</i> 2019 Sep.	韓国	病院 コホート (多施設)	ETV: 1,484 TDF: 1,413	48.2 48.8	33.6% 29.1%	59.2 59.2	1.92 1.69	HR 0.98 (0.75-1.27)
Yip TCF, et al. 333 <i>Gastroenterol ogy</i> 2020 Jan.	香港	全体デー タベース	ETV: 28,041 TDF: 1,309	53.4 43.2	4.6% 2.9%	51.0 36.0	0.59 0.21	HR 0.68 (0.59-0.77)
Hsu YC, et al. 336 <i>Am J Gastroenterol</i> 2020 Feb.	アジア 中心多 国籍 (日本 を含む)	病院 コホート (多国籍・ 多施設)	ETV: 4,837 TDF: 700	50.8 45.7	27.8% 18.7%	60.0 38.7	1.45 0.64	HR 0.81 (0.42-1.56)

Lee SW, et al. <sup>330</sup> <i>Gut</i> 2020 Jan.	韓国	病院 コホート (多施設)	ETV: 1,583 TDF: 1,439	46.7 47.3	60.0% 36.4%	60.0 36.4	1.09 1.12	HR 0.97 (0.68-1.40)
Ha I, et al. <sup>13)</sup> <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2020 Oct.	韓国	病院 コホート (単施設)	ETV: 921 TDF: 419	48 45	28.0% 9.3%	54.2 54.2	NA NA	HR 1.84 (0.90-3.79)
Chen CH, et al. <sup>334</sup> <i>Am J Cancer Res</i> 2020 Nov.	台湾	病院 コホート (多施設)	ETV: 993 TDF: 567	55.4 54.5	100% 100%	65.8 47.7	3.6 2.2	HR 0.67 (0.48-0.93)
Papatheodori dis GV, et al. <sup>338</sup> <i>J Hepatol</i> 2020 Nov.	欧州多 国籍	PAGE-B コホート	ETV: 772 TDF: 1,163	52 53	21.5% 30.8%	91.2 90.0	0.96 1.01	HR 1.07 (0.64-1.81)
Oh H, et al. <sup>339</sup> <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2020 Nov.	韓国	病院 コホート (多施設)	ETV: 753 TDF: 807	48.7 46.3	41.8% 38.4%	56.4 54.0	1.0 1.1	HR 1.26 (0.81-1.97)
Hu TH, et al. <sup>340</sup> <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2020 Dec.	台湾	病院 コホート (単施設)	ETV: 678 TDF: 216	59.4 56.1	100% 100%	60.0 60.0	3.27 1.76	HR 0.66 (0.40-1.08)
Chang TS, et al. <sup>341</sup> <i>Sci Rep</i> 2021 Jan.	台湾	全国レジ ストリデー ータ	ETV: 5,348 TDF: 1,900	51.0 51.0	30.0% 31.0%	39.6 40.1	2.13 1.58	HR 0.82 (0.66-1.02)
Su F, et al. <sup>342</sup> <i>Gut</i> 2021 Feb.	米国	米国退役 軍人デー タベース	ETV: 2,193 TDF: 1,094	56.5 55.4	20.7% 20.8%	NA NA	1.36 1.64	HR 1.00 (0.76-132)

Choi HK, et al. <sup>331</sup> <i>J Korean Med Sci</i> 2021 Apr.	韓国	全国データベース	ETV: 21,486 TDF: 54,799	48.4 46.1	35.8% 33.9%	39.8 42.8	1.46 1.36	HR 0.93 (0.86-1.01)
Pol S, et al. <sup>343</sup> <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2021 Mar.	フランス	ANRS Co22 Hepather コホート	ETV: 814 TDF: 986	49.2 44.8	9.0% 9.0%	50.4 50.4	0.16 0.18	HR 1.51 (0.58-3.92)
Güzelbulut F, et al. <sup>344</sup> <i>Turk J Gastroenterol</i> 2021 Apr.	トルコ	病院 コホート (単施設)	ETV: 248 TDF: 359	45.5 43.7	35.9% 21.2%	58.6 47.0	0.99 0.50	OR 0.66 (0.24-1.80)
Shin JW, et al. <sup>345</sup> <i>Dig Dis Sci</i> 2021 May.	韓国	病院 コホート (多施設)	ETV: 894 TDF: 900	52.0 51.0	49.2% 41.7%	82.8 45.6	NA NA	HR 0.83 (0.52-1.31)
Lee JH, et al. <sup>346</sup> <i>Eur J Intern Med</i> 2021 Jul.	韓国	病院 コホート (多施設)	ETV: 405 TDF: 321	57 55	45.2% 40.2%	47.4 44.5	2.28 1.79	HR 0.93 (0.70-1.23)
Lee HW, et al. <sup>359</sup> <i>Hepatol Int</i> 2021 Aug.	韓国	病院 コホート (多施設)	ETV: 1,525 TAF: 285	52.3 49.5	29.0% 33.7%	37.3 35.3	1.67 1.19	HR 0.68 (0.35-1.32)
Na JE, et al. <sup>347</sup> <i>J Viral Hepat</i> 2021 Oct.	韓国	病院コホート (多施設)	ETV: 671 TDF: 665	51 49	56.2% 45.4%	62.4 45.6	1.93 1.43	HR 0.82 (0.52-1.29)

\*文献7以外は全体コホートにおける補正データを記載。文献7はPSMコホートの補正HR。

## 6. その他の病態への対応

### 6-1. 急性肝炎

B型急性肝炎は自然軽快が期待できる疾患であり、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抗体陽性となることから、原則として治療は不要である。経口摂取が不十分な場合には輸液を行う。無作為化比較試験ではないものの、急性肝炎の改善を目的とした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指摘されており、避けるべきである<sup>364</sup>。

ただし2000年以後、わが国のB型急性肝炎においてゲノタイプAが増加しており<sup>365</sup>、2005年から2010年までの集計では、わが国におけるB型急性肝炎の47%がHBVゲノタイプA、40%がHBVゲノタイプC、12%がHBVゲノタイプBであったと報告されている<sup>366</sup>。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おり<sup>365, 367, 368</sup>、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<sup>369</sup>。ただし海外ではB型急性肝炎に対する核酸アナログ製剤の投与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。HBVとHIVの共感染症の治療に際しては薬剤耐性を避けるために2剤以上の核酸アナログ製剤を含む抗HIV治療が必要である。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、ETVには弱い抗HIV作用が認められる<sup>370, 371</sup>。またTDFやTAFにも強い抗HIV作用が認められる<sup>372</sup>。ADVには抗HIV作用が認められていない<sup>373</sup>。HBV/HIV共感染に対するLAM単独療法においてLAM耐性HBVの出現が4年で90%に達したと報告されている<sup>374</sup>。さらに十分なHIV治療を受けていないHBV/HIV共感染者に対して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<sup>370</sup>。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。

#### 【Recommendation】

- B型急性肝炎は自然軽快が期待できる疾患であり、原則として治療は不要である。
- 核酸アナログ製剤の投与前には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. 急性肝不全

### 6-2-1. 診断・病態

日本における急性肝不全の定義は「正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状から8週以内に高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すもの」と定められ、肝性脳症Ⅱ度以上の意識障害合併の有無で昏睡型と非昏睡型に分類されている。昏睡型は意識障害の発現時期により急性型(10日以内)と亜急性型(11日から56日以内)に分類される。また遅発性肝不全(late on-set hepatic failure: LOHF)は「発症から8週以降24週以内に肝性脳症が出現する肝

障害」と定義され、劇症肝炎は「肝炎のうち初発症状出現後 8 週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間が 40%以下を示すもの」と定義されている。さらに、すでにある肝硬変の症例において、何らかの要因を契機に肝不全が短期間のうちに進行する病態として acute-on-chronic liver failure (ACLF) という疾患概念がある。わが国の ACLF の診断基準は「Child-Pugh スコアが 5~9 点の代償性ないし非代償性肝硬変に、アルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患の増悪などの増悪要因が加わって、28 日以内に高度の肝機能異常に基づいて、プロトロンビン時間 INR が 1.5 以上ないし同活性が 40%以下で、総ビリルビン濃度が 5.0mg/dL 以上を示す肝障害」と定義されている<sup>375</sup>。わが国における急性肝不全 (PT-INR 1.5 以上) と遅発性肝不全の約 16%は HBV を成因とし、非昏睡型の約 16%、昏睡型における急性型の 20%、亜急性型の約 13%、LOHF の約 13%が HBV によるものであったと報告されている<sup>376</sup>。ACLF の成因のうち B 型肝硬変を背景とするものは 8%と報告されている<sup>377</sup>。

B 型急性肝不全の成因は、急性感染例と、キャリアからの急性増悪、分類不能例に大別され、キャリアからの急性増悪はさらに、①HBs 抗原陽性の無症候性キャリアからの急性増悪 (誘因なし)、②HBs 抗原陽性の無症候性キャリアからの急性増悪 (誘因あり)、③HBs 抗原陰性の既往感染例 (誘因なし)、④HBs 抗原陰性の既往感染例 (誘因あり：再活性化例、de novo B 型肝炎)の 4 つに分類される<sup>378</sup>。急性感染例とキャリア例はその病態や予後が異なっている<sup>376</sup>。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。わが国の B 型急性肝不全のうち、約 58%が急性感染例、約 39%がキャリア例であったと報告されている<sup>379</sup>。急性感染例の内科的治療による救命率が、61%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 23%と不良である。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急性肝不全や遅発性肝不全は、予後が不良である<sup>376, 379</sup>。

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 型急性肝不全の成因診断では、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カットオフ値は 10.0 とされる<sup>380</sup>。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。HBV DNA 量は HBV 再活性化例よりも急性肝不全例において低値を示すことが報告されている<sup>381</sup>。また急性肝不全に関

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。急性感染からの B 型急性肝炎ではプレコア領域やコアプロモーター領域の遺伝子変異は野生型であることが多いが、キャリアからの急性増悪では高頻度に変異がみられる<sup>382</sup>。一方、急性肝炎の重症度や劇症化がこれら変異と関連することが報告されている<sup>383</sup>。B 型急性感染による劇症肝炎ではゲノタイプ Bj が多く<sup>5</sup>、コアプロモーター変異 (A1762T/G1764A) またはプレコア変異 (G1896A/G1899A) が B 型急性肝炎に比べて高頻度であることが示されている<sup>5, 65, 384-387</sup>。また、preS2 変異株や S 抗原変異株と劇症化との関連性も報告されている<sup>388-390</sup>。

#### 【Recommendation】

- **急性肝不全**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、急性肝炎から急性肝不全への悪化リスクを避けることは重要であり、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、急性肝不全や、総ビリルビン値  $> 3.0$  mg/dL (あるいは直接ビリルビン値  $> 1.5$  mg/dL)、PT-INR  $> 1.5$ 、肝性脳症、腹水などが遷延する急性肝炎を治療対象としている<sup>373</sup>。また核酸アナログによる抗ウイルス治療が急性肝不全への進行や肝移植、死亡の回避につながるのと考えから、EASL ガイドラインでは、PT 延長や遷延する高ビリルビン血症を有する急性肝炎患者には核酸アナログによる抗ウイルス治療が推奨されている<sup>391</sup>。HBV による急性肝不全が疑われれば、急性感染からの肝不全なのか、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が重要である。意識障害を合併してから核酸アナログによる治療を開始しても、抗ウイルス効果が発現するまでに時間を要し、必ずしも予後の改善は得られないことから、意識障害が出現する前に抗ウイルス治療を開始することが必要である。急性肝不全に対しては、成因に対する治療のみならず、ステロイドパルス療法、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

Yu らは急性肝不全症例 (ビリルビン値 10mg/dL 以上、PT-INR 1.4~1.6 で ALT が基準値上限の 5 倍以上の急性肝障害) に対する LAM 投与の有無別による無作為化比較臨床試験において、LAM 投与例の 3 か月時点での生存率は 92.5%であり、非投与例の 75%に比べ良好であったと報告している<sup>392</sup>。Tillmann らは、プロトロンビン活性 36%未満の急性肝炎 17 例に LAM を投与することで、16 例 (うち 2 例は肝移植実施) を救命できたと報告している<sup>393</sup>。



一方、Kumar らは、1) 肝性脳症、2) ビリルビン値  $>10$  mg/dL、3) PT-INR  $> 1.6$ 、の3項目のうち2項目を満たす急性肝不全症例に対する無作為化比較試験において、LAM 投与がプラセボに比べて4週時点でのHBV DNA量を有意に低下させたが、ビリルビン値やALT、PT-INRの推移、死亡率に差がなかったと報告している<sup>394</sup>。Dao らは発症26週以内の脳症出現を伴うPT時間15秒以上（あるいはPT-INR 1.5以上）の急性肝不全症例において、核酸アナログによるウイルス抑制が肝移植回避につながらないことを報告しているが、肝移植の可能性があれば肝移植後の再感染予防として核酸アナログ投与を考慮すべきとしている<sup>395</sup>。その他にも劇症肝炎に対するLAMの早期投与の有効性が報告され、LAMによる副作用など安全性の問題は報告されていない<sup>396, 397</sup>。キャリアからの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<sup>254</sup>。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。意識障害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、意識障害が出現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<sup>398</sup>。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<sup>392, 393, 396, 399</sup>。また急性肝炎症例では、プロトロンビン活性が40%以下になる前を目安として核酸アナログを投与することが推奨される。一方、慢性肝炎の急性増悪の場合は、速やかに核酸アナログを投与するのが望ましい<sup>398</sup>。わが国では、LAM、ETVに加えTDFやTAFの使用が可能である。エビデンスは少ないものの、ETVやTDFでもLAMと同様に急性肝不全の抑止効果が示唆されている<sup>400-403</sup>。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となる。AASLDガイドラインでは、ETVやTDF、TAFの使用が推奨されている<sup>373</sup>。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。

急性肝不全において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。

#### 6-2-4. IFN

わが国では、キャリアからの発症例が多く、B型急性肝不全に対してIFN治療が行われるこ



とがあった<sup>404</sup>。しかし、急性肝不全における IFN 治療の有用性を明らかにしたエビデンスは少ない<sup>405, 406</sup>。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となる。AASLD ガイドラインでは、急性肝不全や遷延する急性肝炎（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）に対する IFN の投与は、肝炎の悪化や副作用のため禁忌とされている<sup>373</sup>。

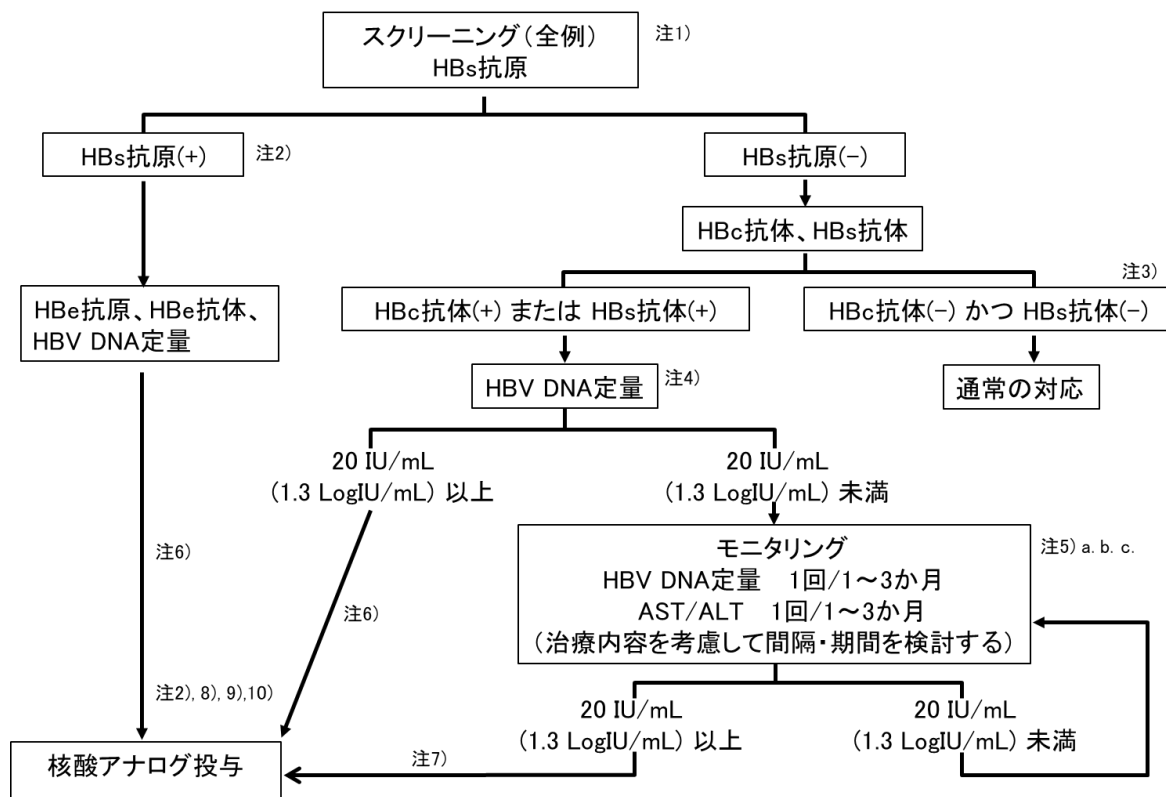
#### 【Recommendation】

- B 型急性肝不全では、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）。
- 急性肝不全への悪化が危惧される症例では、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では 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）。

### 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）」<sup>407, 408</sup>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<sup>409</sup>。また、糖鎖改変型タイプ II 抗 CD20 モノクローナル抗体であるオビヌツズマブがわが国でも 2018 年に承認されたが、海外の試験ではリツキシマブと同程度、あるいはそれ以上に HBV 再活性化のリスクが高いことが報告されている<sup>410</sup>。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<sup>411</sup>。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<sup>412</sup>。

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。HBs 抗原、HBc 抗体および HBs 抗体を測定し、HBs 抗原が陽性のキャリアか、HBs 抗原が陰性で HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。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・オビヌツズマブ(±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、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度 HBs 抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度 HB コア関連抗原測定(感度 2.1 log U/mL)で代用することは可能である。

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 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)あるいは高感度 HB コア関連抗原陽性の場合、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。

2021 年 4 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 26 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](http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html)) などを参考とすること。

**表26 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  
(2021 年 4 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
	ミゾリピン	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	
ブデソニド	ゼンタコートカプセル 3mg、レクタブル 2mg 注腸フォーム	
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	水溶性ヒドロコト注射液 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	デポ・メドロール水懸注 20mg、40mg	
抗腫瘍薬	アカラブルチニブ	カルケンスカプセル 100mg
	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)	ケシンプタ皮下注 20mg

	ダラツムマブ (遺伝子組換え)	ダラザレックス点滴静注 100mg、ダラザレックス点滴静注 400mg
	チラブルチニブ塩酸塩	ベレキシブル錠 80mg
	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
	ベンダムスチン塩酸塩	トレアキシ点静注用 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)	リツキサン点滴静注 100mg、500mg
	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	イムブルビカカプセル 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	グリバック錠 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
	オビヌツズマブ	ガザイバ点滴静注 1000mg
	ロミデプシン注射用	イストダックス点滴静注用 10mg
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
	トシリズマブ（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
	バリシチニブ	オルミエント錠 2mg、4mg
	サリルマブ	ケブザラ皮下注 150mg、200mg シリンジ
	ベリムマブ	ベンリスタ点滴静注用 120mg、400 mg、皮下注 200mg オートインジェクター、200mg シリンジ
	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	スマイラフ錠 50mg、100mg
	ウパダシチニブ水和物	リンヴォック錠 7.5mg、15mg
	フィルゴチニブマレイン酸塩	ジセレカ錠 100 mg、200mg
抗ウイルス剤	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
	グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル配合剤	マヴィレット配合錠
	ソホスブビル/バルパタスビル配合剤	エプクルーサ配合錠
その他	カナキスマブ（遺伝子組換え）	イラリス皮下注射液 150mg
	サトラリズマブ（遺伝子組換え）	エンズプリング皮下注 120mg シリンジ

### 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。リツキシマブなどの抗 CD20 モノクローナル抗体を含む強力な免疫抑制・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<sup>411</sup>、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<sup>409, 413-415</sup>。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く<sup>409</sup>、逆に HBc 抗体単独陽性例の HBV 再活性化リスクは高いことになる。

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<sup>416</sup>。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<sup>417</sup>。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<sup>418</sup>や急性肝炎発症 (ALT 211 U/L) からキャリア化した症例<sup>419</sup>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<sup>420-423</sup>。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<sup>424, 425</sup>。

### 6-3-2. スクリーニング (図 8)

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、HBc 抗体および HBs 抗体を測定し、HBs 抗原が陽性のキャリアか、HBs 抗原が陰性で HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。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、HBc 抗体、HBs 抗体を測定する。HBc 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、HBc 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。



補足：令和2年4月1日より診療報酬の算定方法が改正され、HBs 抗原、HBs 抗体およびHBc 抗体を患者1人につき1回に限り同時に測定することが可能となった。

#### 【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、HBc 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<sup>426</sup>。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。Ifukuらは、HBs 抗原陽性かつHBV-DNA 量の高い再発性成人T細胞白血病リンパ腫に対し、核酸アナログ(エンテカビル)の予防投与を行いながら抗CCR4モノクローナル抗体であるモガムリズマブを開始したところ、3回投与後に急激な肝障害を認め、劇症肝炎によって死亡した症例を報告した<sup>427</sup>。この症例では、モガムリズマブ投与前後でHBV-DNA 量は9.1 log copies/mL以上から3.6 log copies/mLまで低下していたにもかかわらず、劇症肝炎が生じている。モガムリズマブは、CCR4陽性の2型ヘルパーT細胞および制御性T細胞(Treg)活性を低下させることにより免疫バランスが変化させる可能性が指摘されており<sup>428</sup>、本症例においても、モガムリズマブ投与によってTregが抑制された結果、HBV感染肝細胞に対する免疫作用(T細胞応答)が増幅され、劇症肝炎に至った可能性が推定される。HBs 抗原陽性例に対して免疫賦活作用を有する分子標的治療薬を用いる場合には、できる限り治療前の時点でHBV-DNA 量を低下させておくことに加えて、現状ではHBV 再活性化対策に対するエビデンスが十分ではないことも認識した上で、慎重な投与が望ましい。

また、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<sup>411</sup>。

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<sup>429-432</sup>。また、ETV、TDFの予防投与の有用性が報告されている<sup>433-435</sup>。2013年アジア多施設共同研究グループ(Asia Lymphoma Study Group)の後方視的コホート研究の結果、核酸アナログ予防投与なし群では有意にHBV再活性化率が高く(投与なし群59.1%, 13/22 vs. 投与あり群22.9%, 32/140;  $p < 0.001$ )、さらにエンテカビル予防投与により有意にHBV再活性化を防ぐことができた(エンテカビル群6.3% vs. ラミブジン群39.3%;  $p < 0.05$ )<sup>436</sup>。2014年、中国のHuangらは、ベースラインHBV-DNA量が3.0 Logコピー/mL未満のHBs抗原陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫121例を対象とした、核酸アナログの予防投与に関するランダム化比較試験(エンテカビル vs. ラミブジン)の結果を報告した<sup>437</sup>。主要評価項目であるHBV関連肝障害の発症頻度は、エンテカビル群0%に対し、ラミブジン群13.3%と有意差を認めた( $p = 0.003$ )。化学療法を中止もしくは遅延する割合はエンテカビル群(1.6%)に対し、ラミブジン群18.3%と多かった

( $p = 0.002$ )。すなわち、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。田守らの報告では、HBs抗原陽性の非活動性キャリアかつRelapse risk scoreが0点で、HBs抗原陽性の非活動性キャリアでは、中止時のHBsAg低値( $< 20$  IU/mL)、HBV既往感染例においては、HBs抗体陽性( $> 10$  mIU/mL)であることが、核酸アナログ中止後の非再燃に寄与する因子であった<sup>438</sup>。さらに、HBV既往感染例を対象とした最近の論文でも、高感度HBコア関連抗原感度未満( $< 2.0$  log U/mL)に加えて、HBs抗体陽性( $> 10$  mIU/mL)が非再燃に寄与する因子であった<sup>439</sup>。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(レベル 1b、グレード A)、TDF、TAF を推奨する(レベル 2b、グレード A)。
- ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を可能な限り低下させておくことが望ましい(レベル 2b、グレード A)。
- HBs 抗原陽性例に対して免疫賦活作用を有する分子標的治療薬を用いる場合には、核酸アナログ投与を行い、治療前の時点でできる限り HBV-DNA 量を低下させておくことが重要である。加えて、現状では HBV 再活性化対策に関するエビデンスが十分ではなく、核酸アナログ投与下においても肝障害がおこる可能性があることを考慮に入れ、慎重に経過観察を行うことが望ましい(レベル 5、グレード B)。
- 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<sup>440</sup>。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<sup>441, 442</sup>。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<sup>443</sup>。

#### 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<sup>444-447</sup>。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<sup>448</sup>。また、既往感染者での再活性化も 14～20%の頻度でみられる<sup>449, 450</sup>。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<sup>451, 452</sup>。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<sup>453</sup>、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. リツキシマブなどの抗 CD20 モノクローナル抗体を含む化学療法

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<sup>414, 454</sup>。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<sup>455, 456</sup>。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<sup>457, 458</sup>。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<sup>459</sup>。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<sup>409</sup>。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。

また、2018年、糖鎖改変型タイプ II 抗 CD20 モノクローナル抗体であるオビヌツズマブがわが国でも承認された。海外の試験ではリツキシマブと同程度以上に HBV 再活性化のリスクが高いことが報告されているが、本ガイドラインに準じ HBV DNA が定量された時点において速やかに核酸アナログを投与することにより、肝炎発症は 1 例もみられていない<sup>410</sup>。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<sup>429, 460, 461</sup>。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<sup>453, 462, 463</sup>。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<sup>411</sup>。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- $\alpha$  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<sup>464, 465</sup>。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 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 copies/mL (20 IU/mL) シグナル検出、4 例は HBV DNA 量 <2.1 log 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<sup>411</sup>。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<sup>466-468</sup>。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<sup>469</sup>。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。さらに、最近報告された高感度HBコア関連抗原検査は短時間（約35分）での自動測定が可能となり、HBV DNAよりも早期に検出される症例が複数見られ、少なくともHBV DNA定量検査と同等の検出感度を有する測定方法である<sup>470, 471</sup>。実際に、安価で簡便であり、迅速測定が可能な高感度HBs抗原検査や高感度HBコア関連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）や高感度HBコア関連抗原測定で代用することを考慮する。なお、高感度HBs抗原や高感度HBコア関連抗原モニタリングにおいて、低値陽性の場合には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. 突発性難聴、顔面神経麻痺等のステロイド治療

耳鼻咽喉科学会から「突発性難聴、顔面神経麻痺等のステロイド治療におけるHBV再活性化防止に関する指針」が提案された<sup>472</sup>。突発性難聴や顔面神経麻痺、あるいは低音障害型感音難聴、自己免疫疾患などの患者に対し全身ステロイド治療を行う場合、ステロイド投与と同時にHBs抗原・HBs抗体・HBc抗体の検査を行ない、HBs抗原が陽性の場合にはB型肝炎を発症する可能性があるため、治療を継続しつつ肝臓専門医に紹介すること、またHBs抗原が陰性でもHBs抗体・HBc抗体のいずれかが陽性かつステロイド投与が2週間を超える場合は、HBs抗原陽性例と同様にB型肝炎を発症する可能性があるため、治療を継続しつつ肝臓専門医に紹介することが望ましいと記載された。

#### 6-3-11. 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<sup>473-476</sup>。

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。

#### 6-3-12. 免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療では、免疫関連副作用が惹起されることがあり、こうした場合には速やかなステロイド投与が必要である。HBs 抗原陽性例では、ステロイド投与により HBV 再活性化・重篤な肝障害が起こる可能性がある。従って、免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療を行う際には、「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」に従い、治療開始前に HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体を測定し、HBs 抗原陽性だった場合にはフローチャートの HBs 抗原陽性例に対する記載に基づいて対応することが必要である。

免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療では、HBs 抗原陽性者が除外されるか、あるいは抗ウイルス療法により HBV 増殖が制御されていることが組み入れ条件であったことから、HBs 抗原陽性例に対する免疫チェックポイント阻害薬投与による HBV 再活性化については検証されていない。免疫チェックポイント阻害薬自体による HBV 再活性化のエビデンスは不十分であるが、以下のような報告がある(表 2 7)。免疫チェックポイント阻害薬による B 型肝炎発症や HBV 再活性化の症例報告は散見されるが<sup>477-481</sup>、治療前の HBV マーカーが不明/不詳の症例、急性肝炎が否定できない症例、免疫関連副作用に対するステロイド治療や化学療法の前処置として投与されたステロイドによる再活性化の可能性が否定できない症例もある。

**表 2 7 免疫チェックポイント阻害剤治療中、HBV 再活性化を認めた症例の報告**<sup>477-482</sup>

年齢	性別	疾患	ICI 治療前 HBV 感染状態	ICI 治療	最大 HBV-DNA/ALT 値	治療	経過
56 歳	男	メラノーマ	HBsAg 陽性	IPILI (4 サイクル) →NIVO	5.4/888	TDF	回復
72 歳	男	肺がん	HBsAg 陽性	NIVO	>8.2/474	TDF	回復
67 歳	男	肺がん	不明	DURV	7.0/1168	TDF	致命的
51 歳	男	肺がん	不明	PEMBRO	>8.23/994	CTC→TFV	回復(10 週)
54 歳	男	肺がん	HBsAg 陽性	PEMBRO	>8.1/800	ETV	回復

ICI; 免疫チェックポイント阻害剤, CTC, コルチコステロイド; DURV, durvalumab; IPILI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; PEMBRO, pembrolizumab;  
単位 HBV DNA; log IU/mL, ALT; U/L.

また、最近までに複数の後方視的な研究が報告されている(表 28)。中国から抗 PD-1 / PD-L1 抗体を投与された HBs 抗原陽性患者からの HBV 再活性化の検討が報告された<sup>482</sup>。この論文では HBs 抗原陽性の患者 114 例のうち 79 例は HBV DNA が陰性であったが、HBV DNA 陰性で予防的抗ウイルス療法が施行された 55 例中 1 例、および HBV DNA 陰性で予防的抗

ウイルス療法が施行されなかった 24 例中 5 例、合計 6 例で再活性化がみられた。予防的抗ウイルス療法が施行された 1 例ではエンテカビルを予防投与されたが、Breakthrough hepatitis (HBV DNA >3log IU/mL, ALT 298 U/L) を引き起こし、TDF 追加投与により改善している。その一方、HBV DNA 陽性の 35 例のうち、予防的抗ウイルス療法が施行されなかった 5 例、予防的抗ウイルス療法が施行された 30 例からは再活性化がみられなかった。また、免疫チェックポイント阻害薬を含む臨床試験などでは、核酸アナログの予防投与が原則であるが、HBV 再活性化の定義を緩く設定すると (HBV DNA >1 logIU/mL 上昇, HBV DNA あるいは HBs 抗原陽転化)、HBV 再活性化は経過中に 10%前後はみられると報告されている

483, 484

**表 28 後ろ向きコホート研究における免疫チェックポイント阻害剤治療中の HBV 再活性化の報告** 483, 485-487

地域	患者数	ICI 治療前 HBV 感染状態	HBV DNA	ICI 治療前 NA 投与	HBV 再活性化率	原疾患	ICI	最大 ALT (HBV-DNA) 値	経過
中国	55	HBsAg 陽性	陰性	あり	1 (1.8%)	肝癌	NIVO	298 (3.3)	回復
	24	HBsAg 陽性	陰性	なし	5 (20.8%)	上咽頭癌, メラノーマなど	Camrelizumab	465(7.8)	回復
	35	HBsAg 陽性	陽性	あり/なし	0 (0%)				
シンガポール	62	HBsAg 陽性 (n=55)		あり	6 (9.7%)	肝癌	PD-1/PD-L1/ CTLA-4 阻害剤	不明	回復
韓国	464	HBsAg 陽性	陰性	あり	2 (0.4%)	肝癌	NIVO	193 (6.5)	回復
	47	HBsAg 陽性	陰性	なし	3 (6.4%)	肺がん	PEMBRO	1177 (6.6)	回復
	2954	HBsAg 陰性		なし	0	腎癌 など	NIVO+ IPILI	1768 (6.6)	回復
台湾	19	HBsAg 陽性	陽性	あり	0	肝癌	NIVO/PEMBRO		
	6	HBsAg 陽性	陽性	なし	1 (16.7%)	肝癌	NIVO	209 (5.2)	回復
	35	HBsAg 陽性	陰性	あり	0	肝癌	NIVO/PEMBRO		

IPILI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; PEMBRO, pembrolizumab

単位: HBV DNA; log IU/mL, ALT; U/L.

このように、免疫チェックポイント阻害薬自体によるHBV再活性化の頻度やリスク因子については質の高いエビデンスが示されていないが、HBs抗原陽性例で免疫チェックポイント阻害薬投与後にHBV再活性化・重篤な肝障害をきたした症例が存在することは事実である。最近発行されたASCOの暫定見解では、免疫チェックポイント阻害薬を含むすべての化学療法の投与に際して、HBs抗原陽性例では予防的抗ウイルス療法を推奨しているが、一方で将来的な研究の必要性も述べている<sup>485</sup>。その後、韓国から報告された後ろ向き研究では、免疫チェックポイント阻害薬を単独使用した3,465例中511例がHBs抗原陽性であり、核酸アナログを予防投与されなかった47例中3例(6.4%)で肝障害を認め、うち2例はALT 1,000 U/L以上の重篤な肝障害を認めた。一方、残りの464例は核酸アナログが投与され、2例(0.4%)の肝障害を認めたが、経過中の核酸アナログ投与の中断あるいはアドヒアランスが低い症例であった<sup>486</sup>。なお、HBs抗原陰性例からのHBV再活性化は認めていない。さらに、台湾からの報告では、ベースラインHBV DNA >100 IU/mLの19例に対して核酸アナログ



が予防投与され、全例HBV DNAが低下し肝障害は見られなかったが、核酸アナログが予防投与されなかった6例中1例でHBV再活性化(HBV DNA >1 logIU/mL 上昇、ALT 209 U/L)を認めた<sup>487</sup>。

以上、複数の独立した後方視的研究から鑑みて、少なくともHBs抗原陽性例は免疫チェックポイント阻害薬投与（前治療の影響含む）により、HBV DNAが上昇し、肝障害を発症する場合があります。核酸アナログの予防投与が推奨される。また、HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性例（HBs抗原消失例含む）では、HBV DNA陽性例が稀に存在するので、治療前HBV DNAの確認が望ましい。ただし、HBV既往感染例におけるHBV DNAのモニタリングの必要性は今後の検討を要する。

#### 【Recommendation】

- 造血幹細胞移植およびリツキシマブ、オビヌツズマブ、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)や高感度HBコア関連抗原測定(感度2.1 log U/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)。
- 免疫チェックポイント阻害薬治療においては、免疫チェックポイント阻害薬そのものによる再活性化の可能性が報告されていること、および免疫関連副作用に対してステロイドを投与する可能性があるため、治療前にHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体を測定し、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フローチャートに基づいて対応することを推奨する(レベル5、グレードA)。
- HBs抗原陽性例に対して免疫チェックポイント阻害薬治療を行う際には、肝疾患の病期、HBV DNA量などから、肝炎発症のリスクがあると考えられる場合は核酸アナログを予防投与することを推奨する(レベル5、グレードA)。

### 6-3-13. 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、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<sup>488, 489</sup>。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、症例の中には HBV 既往感染例も含まれていた<sup>490, 491</sup>。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<sup>492</sup>、死亡例も報告された<sup>493</sup>。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。ただし、その後の国内からの報告では HBV 既往感染例に対するソホスブビル治療における HBV 再活性化は 2.1% (3/143)、6.3% (4/63)、0.2% (1/587) と低率であり、核酸アナログの予防投与を行わずとも肝炎を発症した症例はなかった<sup>494-496</sup>。HBs 抗原陽性例では、HBV-DNA 量が 2,000 IU/mL 超の症例では核酸アナログ予防投与を行い、また 2,000 IU/mL 未満の症例では予防投与を行わないまま、いずれにおいても肝炎の発症はなかったと報告されている<sup>496</sup>。

以上より、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、治療前の HBV-DNA 量が 2,000 IU/mL 超、あるいは治療中に 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<sup>490, 497</sup>。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、治療前の HBV-DNA 量が 2,000 IU/mL 超、あるいは治療中に 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 B）。
- 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%<sup>498</sup>、HBs 抗体陽性率は約 60%である<sup>499</sup>。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<sup>500</sup>。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<sup>501</sup>、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。未治療の HIV 感染者に対して、HBV に対する核酸アナログを単独投与すると、HIV が薬剤耐性を獲得する可能性があるため、HBV に対して核酸アナログを使用する前には再活性化予防の際も含め HIV 感染症合併の有無を確認すべきである<sup>502-504</sup>。

##### 6-4-2. 基本的原則

HIV/HBV 共感染患者では、B 型慢性肝炎への移行率が高く<sup>500</sup>、肝硬変・肝癌への進展率も高い<sup>505, 506</sup>。また HIV/HBV 共感染者の肝臓疾患関連死は HIV または HBV 単独感染者よりも高く<sup>507</sup>、早期の治療導入が求められる。

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/HBV 共感染患者に対する HIV 感染症の治療（antiretroviral therapy; ART）は、薬剤耐性 HIV・HBV の誘導を防止するため、抗 HBV 作用を有する核酸系逆転写酵素阻害薬 2 種類を含む 3 種類以上の抗 HIV 薬を用いて行うことが多い<sup>502</sup>。抗 HBV 作用のある抗 HIV 薬を表 26 に示す。CD4 数（正常は 800~1200/ $\mu$ 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<sup>508</sup>、肝線維化の進展した症例ほど高頻度に出現するため、肝硬変の症例に対して ART を行う際には特に注意が必要である。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<sup>509</sup>。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<sup>510</sup>。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<sup>511</sup>、eGFRが60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>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<sup>511</sup>。

#### 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、HIVが薬剤耐性を獲得している可能性があるため、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。

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TAF/FTCあるいはTAF/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”（表29参照）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の併用も検討すべきである。

腎機能障害を有するHIV/HBV共感染患者に対しては、Ccr 50mL/min未満ではTDF/FTCの投与は行えず、Ccr 30mL/min未満ではTAF/FTCの投与は行えない。Ccr 30mL/min未満の症例の場合は腎機能に応じて減量したETV投与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 $\alpha$ -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<sup>512, 513</sup>に詳しく述べられており、参照されたい。

**表29 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/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸	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
テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン	デシコビ	TAF/FTC	1錠/分 1	Ccr 30mL/min 未満例へは投与しない
リルピビリン/テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン	オデフシイ	PRV/TAF/FTC	1錠/分 1	プロトンポンプ阻害剤内服者には使用しない Ccr 30mL/min 未満例へは投与しない
ダルナビル/コビスタット/テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン	シムツェザ	DRV/COBI /TAF/FTC	1錠/分 1	Ccr 30mL/min 未満例へは投与しない

エルビテグラビル/コビシスタット/テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン	ゲンボイヤ	EVG/COBI /TAF/FTC	1錠/分 1	Ccr 30mL/min 未満例へは投与しない
ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン	トリーメク	DTG/ABC /3TC	1錠/分 1	この配合剤のみでの HBV 共感染例への投与は推奨されない
ビクテグラビル/テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン	ビクタルビ	BIC/TAF /FTC	1錠/分 1	Ccr 30mL/min 未満例へは投与しない
ドルテグラビル/ラミブジン	ドウベイト	DTG/3TC	1錠/分 1	この配合剤のみでの HBV 共感染例への投与は推奨されない

#### 【Recommendation】

- CD4 数（正常は 800～1200/ $\mu$ 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、TAF/FTC あるいは TAF/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 の併用も検討すべきである（レベル 3、グレード B）。
- 未治療の HIV 感染者に対して、HBV 感染に対する核酸アナログ（LAM、ETV、TDF、TAF）を単独投与すると、HIV が薬剤耐性を獲得する可能性があるため、HBV に対して核酸アナログを使用する前には再活性化予防の際も含め HIV 感染症合併の有無を確認す

べきである。(レベル 1b, グレード A)

## 6-5. 肝移植に伴うマネージメント

### 6-5-1. 概論

本邦の肝移植数は、2019 年末までで生体・脳死合わせて累計 1 万例超となり、肝移植後生存率は生体・脳死とも概ね 5 年 80%、10 年 75%程度と良好な成績である<sup>514</sup>。そのうち初回生体肝移植は 9,205 例であり、HBV 関連疾患は、急性肝不全(ALF)169 例、肝硬変 316 例、併発する肝細胞癌 (HCC) 457 例を含めて計 942 例 (10%) となっている。移植後生存率に関しては、生体で 5 年 81.3%、10 年 75.6%、脳死でも 5 年 79.7%、10 年 72.5%と概ね良好である。また、HBV による急性肝不全 (ALF) の移植後生存率も、生体で 5 年 74.2%、10 年 72.9%、脳死で 5 年 74.8%、10 年 74.8%と比較的保たれている。

B 型慢性肝疾患における肝移植の適応は、他の多くの疾患と同じく、非代償性肝硬変である。一般に非代償性肝硬変とは、肝性脳症、黄疸、腹水、浮腫、出血傾向など、肝不全に起因する症状が出現する状態であり、Child-Pugh 分類 B から該当すれば移植適応となる。非代償性肝硬変に対して肝移植施行例と非施行例のランダム化比較試験は存在しないが、複数のコホート研究では、肝移植による生存改善効果が現れる Model for End-stage Liver Disease (MELD) score は、12 ないし 18 と幅が認められる<sup>515-518</sup>。アメリカ肝臓病学会 (AASLD) の肝移植ガイドラインは、MELD15 以上で移植を検討すべきとしている<sup>519</sup>。なお本邦では、脳死ドナーの極めて少ない現状に鑑みて、2021 年 12 月現在非代償性肝硬変における脳死肝移植の適応は Child-Pugh 分類 C に限定されている。HCC を合併している場合は、非代償性肝硬変であることを前提として、生体・脳死肝移植共にミラノ基準 (腫瘍径 5 cm 以下単発、または 3 cm 以下 3 個以内、遠隔転移と血管侵襲なし) 又は 5-5-500 基準 (腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍個数 5 個以内、かつ AFP 500 ng/ml 以下) を満たす必要がある。

HBV に起因する ALF の移植適応は、他の原因と同様、昏睡型 (昏睡 II 度以上の肝性脳症) であり、肝移植適応ガイドラインで 4 点以上が望ましい<sup>520</sup>。ALF は正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝からの発症であるが、HBV 無症候性キャリアからの発症は ALF に含める。昏睡型となった場合の内科的治療での生存率は、急性型で 50%弱、亜急性型で 25%程度と厳しく<sup>521</sup>、昏睡型への移行が予想される場合は遅滞なく移植施設と連携し、抗 HBV 治療・血漿交換・血液濾過透析など集学的治療を検討する。

以上、肝移植は本邦で既に標準治療となっており、移植が考慮される症例は、遅滞なく移植施設へ紹介することが重要である。



### 【Recommendation】

- B型肝硬変においては、非代償性肝硬変となった段階で肝移植を治療選択肢として検討する。(レベル 2b, グレード B)
- 急性肝不全では、昏睡型もしくはそれが予想される段階で肝移植を検討し、速やかに移植施設と連携する。(レベル 2b, グレード B)

#### 6-5-2. 肝移植後 HBV 再活性化とその対策

##### 6-5-2-1. HBs 抗原陽性レシピエントに対する肝移植

HBs 抗原陽性レシピエントに対する肝移植では、効果的な予防法を行わなければ、HBV がグラフト肝に再感染し、全体では 67%、また術前 HBV DNA 陽性のレシピエントでは 83%と、高率に B 型肝炎が再発する<sup>522</sup>。さらに免疫抑制剤の影響により急速にグラフト機能不全に至る。このため、B 型肝炎再発予防策のなかった 1980 年代までは、HBs 抗原陽性レシピエントの場合肝移植は相対的禁忌とされていた<sup>523</sup>。しかし 1990 年代に入り、抗 HBs 人免疫グロブリン (hepatitis B immunoglobulin; HBIG) を用いて受動免疫による予防法が行えるようになり、B 型肝炎再発率を約 50%程度にまで減少させることができた<sup>522</sup>。その後、核酸アナログ製剤 (NA) が使用可能となったが、ラミブジン (LAM) 単独療法では B 型肝炎再発率は 40%程度であり、十分な再発抑制効果には至らなかった<sup>524</sup>。また長期投与によりラミブジン耐性変異株を生じるという問題があった。その後の変遷を経て現在では、後述の通り HBIG+NA 併用療法が移植後 B 型肝炎再発予防の標準療法となった。さらに近年は B 型肝炎再発低リスク群に対して核酸アナログ単独療法も行われるようになっている。

なお肝移植後の B 型肝炎再発のリスク因子としては、移植時の HBV DNA 高値<sup>525</sup>、HBe 抗原陽性<sup>526</sup>、肝癌あり<sup>527</sup>、ステロイド累積高用量<sup>528</sup>、肝癌再発に対する全身化学療法<sup>528</sup>、移植後の肝癌再発<sup>529</sup>、HIV 共感染<sup>530</sup>、核酸アナログのアドヒアランス不良<sup>531</sup>などが報告されている。

##### 6-5-2-2. HBIG+核酸アナログ併用療法

1998 年 Markowitz らにより、HBIG+LAM 併用療法の有効性が報告され<sup>442</sup>、これにより移植後の B 型肝炎再発は 0~10%まで制御できるようになり、以来 HBIG+NA 併用療法は、複数のランダム化比較試験を経て、移植後 B 型肝炎再発予防の標準療法となった<sup>532, 533</sup>。また、HBIG+LAM 併用療法よりも、抗ウイルス効果が強く耐性ウイルス変異出現率の少ないエンテカビル (ETV) や、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) を用いた HBIG+ETV/TDF 併用療法では、さらに B 型肝炎再発率が抑制されることが示された<sup>534</sup>。なお、TDF は腎障害・低リン血症・骨減少症・骨粗鬆症などのリスクがあるため、近年はそのプロドラッグである



テノホビルアラフェナミド (TAF) が使用されるようになった。現在では、肝移植前から NA を投与し HBV DNA 量を減少・陰性化させ、無肝期から高用量 HBIG 投与を行い、肝移植後も NA の継続と HBs 抗体価を一定レベルに維持するように、定期的に HBIG を投与するのが標準的予防法となっている。一方、HBIG は血液製剤であり、高額かつ供給が限られること、プリオンやヒトパルボウイルス B19 など感染のリスク、HBs 抗体エスケープ変異ウイルスの出現といった問題があり、全例で生涯にわたって投与し続けるべきかについては議論の残るところである。

### 6-5-2-3. 核酸アナログ単独療法

近年、HBIG 低用量または短期投与+NA 併用や、NA 単独療法の有効性が、複数のランダム化比較試験をふまえて報告されるようになった<sup>535-539</sup>。B 型肝炎再発低リスク群 58 例において HBIG を中止し、その後 ETV または TDF 単独投与に移行した Fernández らの研究では、5 例 (8.6%) で HBs 抗原は陽転化したものの HBV-DNA は全例陰性を維持した<sup>537</sup>。また Radhakrishnan らの報告では、HBs 抗原陽性レシピエント 42 例に対して無肝期以後 5 日間 HBIG 5000 IU/日を NA と併用し、その後 NA 単独投与を継続したところ、5 年間の HBs 抗原陽転化率が 2.9%、また HBVDNA 陽転化率が 3.3%であった (各 1 例)<sup>538</sup>。一方、香港の Fung らの報告では、265 人のレシピエントに対して ETV 単独療法が行われ、1 年後の HBs 抗原陰性率は 85%、また 4 年後の HBV DNA 未検出率が 100%であり、8 年目まで維持された<sup>539</sup>。

これらの結果を受け、現在のアメリカ肝臓病学会・ヨーロッパ肝臓学会・アジア太平洋肝臓学会のガイドラインでは、HBs 抗原陽性レシピエントに対する B 型肝炎再発予防を、高リスク群と低リスク群に分けて記載している<sup>373, 540, 541</sup>。すなわち、高リスク群とは、移植時 HBV DNA 陽性、HBe 抗原陽性、薬剤耐性ウイルス、HCC、HIV or HDV 共感染、核酸アナログのアドヒアランス不良とされ、これらには従来どおり HBIG+NA 併用療法を行う。一方、このようなリスクを持たない低リスク群では NA 単独での予防策を行うとしている。血液製剤である HBIG に関わる先述の諸問題を考慮すれば、今後は本邦においても、症例に応じて NA 単独投与による予防策を選択肢として検討することが求められる。また、いずれの予防策を行うにしても、B 型肝炎再発のリスクを念頭におき、HBV-DNA の定期的なモニタリングを行うことが重要である。

#### 【Recommendation】

- HBs 抗原陽性レシピエントでは、移植前から核酸アナログ (NA) を投与し、移植時には HBV DNA を検出感度以下にすることが望ましい。(レベル 2b、グレード B)
- HBs 抗原陽性レシピエントでは、B 型肝炎再発予防法として、抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG) +NA 併用療法がすすめられる。(レベル 2a グレード A)

- HBs 抗原陽性レシピエントで B 型肝炎再発低リスク症例に対しては、HBIG 短期投与＋NA 併用療法、または NA 単独療法を検討する。(レベル 2b, グレード B)

### 6-5-3. HBV 既往感染ドナーからの肝移植

HBs 抗原陰性レシピエントに対しても、ドナーが HBV 既往感染例 (HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性) である場合は、B 型肝炎再活性化が問題となる。本邦の健常人における HBc 抗体陽性率は 10～20% であり<sup>542</sup>、HBV 既往感染ドナーからの肝移植例は現在でも一定の割合で存在する。HBV 既往感染ドナーの肝臓内には HBV が潜伏持続感染状態にあり、グラフト肝とともにレシピエントに移植され、術後の免疫抑制薬などの影響で HBV の複製・増殖が活発となり B 型肝炎が生じることが知られている<sup>440, 543</sup>。本邦においては、再活性化の予防策として、主に HBIG が使用されてきた。すなわち HBs 抗原陽性レシピエント同様、無肝期から高用量の HBIG 投与を行い、その後も適宜投与し HBs 抗体価を一定レベルに維持する。海外のシステマティックレビューでは、HBc 抗体陽性ドナー肝移植後の HBV 再活性化率は、予防投与無し：28.2%，HBIG：18.7%，核酸アナログ (LAM)：2.6% と核酸アナログによる良好な予防効果が報告されている (33)。これを受けて、欧米では NA の予防投与が主流となっているが、本邦では 2021 年 12 月現在、HBc 抗体陽性ドナー肝移植における NA 投与は、いまだ保険適用外である。また、レシピエントの HBs/HBc 抗体保有状況によって再活性化のリスクが異なることも報告されており、予防投与無しの場合、HBs/HBc 抗体陰性群：47.8%，HBc 抗体のみ陽性群：13.1%，HBs 抗体のみ陽性群：9.7%，両抗体陽性群：1.4% と層別化される<sup>544</sup>。これらの結果をもとに、レシピエントの HBs/HBc 抗体保有状況に準じた再活性化リスクに応じた予防策を今後検討する必要がある。また、いずれの予防策を行うにしても、HBV 再活性化のリスクを念頭におき、HBV-DNA の定期的なモニタリングを行うことが重要である。

#### 【Recommendation】

- HBV 既往感染ドナーからの移植後の再活性化予防には、HBIG あるいは NA 投与を行う。ただし NA は保険適応外である。(レベル 2b グレード A)

「肝移植に伴うマネージメント」の項を記載するにあたり、斐成寛先生 (東京大学 人工臓器・移植外科) および上田佳秀先生 (神戸大学消化器内科) のご協力を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

## 6-6. 小児 B 型慢性肝炎

### 6-6-1. 治療適応

小児における B 型慢性肝炎の治療についての明確なガイドラインはない。治療適応は成人とは異なっているが、治療の目的は肝硬変や肝細胞癌の罹患率や死亡率のリスクを低減することであり<sup>545</sup>、成人と同様である。短期的には HBe 抗原の消失と HBV-DNA の陰性化を目指す。

小児において HBV-DNA の量に関わらず無症候性キャリアは治療の対象とはならない<sup>373</sup>。日本の小児 B 型慢性肝炎患者の 83%は青年期になるまでに自然経過で HBe 抗原のセロコンバージョンが得られたという報告もある<sup>546</sup>。また、わが国の小児 HBV キャリア 548 人の臨床経過に関する報告<sup>547</sup>では、肝炎を発症したあと治療を行わずに経過をみた 241 例（母児感染 168 例、水平感染 73 例）の 3 年後の状態として、母児感染例の 51%、水平感染例の 44%が免疫寛容状態に戻り、母児感染例の 26%、水平感染例の 30%が非活動性キャリアに、そして母児、水平感染いずれも約 25%のみが肝炎の遷延を認めている。そのため、ALT が正常値の 2 倍以上が持続する肝炎を発症した場合も、基本的に 2 年程度は経過観察を行うべきである。一方、2~3 年以上肝炎が続く場合は抗ウイルス治療を考慮するが、上記のように自然経過でセロコンバージョンする例も多いことから、原則として肝生検を行って A2 以上の活動性の炎症や F1 以上の線維化傾向があることが確認された症例を治療対象とする<sup>548</sup>。なお、小児ではまれだが HBe 抗原が陰性化した後も肝炎が半年以上持続する場合も治療適応となる。AASLD の HBV ガイドラインでは小児の治療対象を 2 歳以上で ALT の上昇、HBV-DNA 陽性の症例としているが<sup>373</sup>、わが国で 2017 年に作られた小児 B 型慢性肝炎の治療指針<sup>548</sup>では 3 歳以上を治療対象としている。

小児期には通常 HBV-DNA 量は非常に高値 ( $>10^6$  IU/mL) であることが多いが、HBV-DNA 量が  $10^4$  IU/mL 未満まで減少している症例では、他の肝疾患を併発した場合、ないし自然経過での HBe 抗原のセロコンバージョンが期待できない場合以外は、治療を行わずに経過をみる<sup>373</sup>。

小児の C 型慢性肝炎症例では肝硬変に陥ることは非常にまれ<sup>549</sup>だが、B 型慢性肝炎の場合は小児であっても肝硬変や肝細胞癌をきたすことがあり<sup>547</sup>、肝炎が遷延している状態を放置することは危険である。肝硬変の指標のひとつとして成人では血小板数 15 万未満を用いるが、小児では血小板数の正常値が成人よりかなり高値であるため、かなり肝硬変が進行しないと血小板数の減少に気付きにくい。また、フィブrosキャンによる肝硬度評価や血液線維化マーカーについても小児における基準値は不明であり、参考所見に留めるべきである。できるだけ肝生検による病理組織評価を行うことが望ましいが、腹部超音波検査や画像検査で肝表面の不整、脾腫、側副血行路の増生などを指摘された場合は肝硬変に陥っている可能性が高いと考えてよい。

もしも HBV による急性あるいは慢性肝不全に陥る徴候があった場合は、IFN は用いずに核酸アナログ製剤の投与をできるだけ早期に開始し、ビリルビン値やプロトロンビン時間、脳症の進行などを注意深くモニターし、必要な場合は肝移植を検討する<sup>545</sup>。

なお、IFN 療法や核酸アナログ製剤に対する反応予測因子としては、治療前の AST 値が高い（正常値の 2 倍以上）、治療前の HBV DNA 値が低い（ $10^5$  copies/mL 未満または 20,000 IU/mL 未満）、HBV の感染時期が遅い、肝細胞の炎症が高い、などが挙げられる<sup>545</sup>。

#### 【Recommendation】

- 小児 B 型慢性肝炎では 2～3 年以上肝炎が続く場合は抗ウイルス治療を考慮する
- 小児では自然経過でセロコンバージョンする例も多いことから原則として肝生検を行って A2 以上の活動性の炎症や F1 以上の線維化傾向があることが確認された症例を治療対象とする

### 6-6-2. 治療選択

#### 6-6-2-1. Peg-IFN 療法

小児は成人に比して IFN による治療効果が得られやすく、副作用も比較的少ない<sup>550</sup>ことから、抗ウイルス治療としては Peg-IFN 療法が第一選択となる。対象年齢は 3 歳以上の HBe 抗原陽性例で、投与量は Peg-IFN  $\alpha$ -2a を  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$  もしくは  $180 \mu\text{g}/1.73\text{m}^2$  で開始し、週に 1 回の皮下注射を成人と同様 48 週間投与する。効果が不十分な場合は、副作用に注意しながら増量する（最大  $180 \mu\text{g}$ ）<sup>547</sup>。IFN の治療効果は短期的には HBe 抗原のセロコンバージョン、ALT 正常化、HBV DNA 量の低下を指標とするが、投与終了後 1～2 年後に効果が得られることもあるので、投与後 2 年くらいは経過をみて判断する必要がある。

IFN 療法の副作用については基本的に成人と同様であるが、成人に比して副作用は軽度であることが多い。ただし低年齢児では発熱によって熱性けいれんが誘発されうること、投与期間中に成長率の低下を認める可能性がある<sup>551</sup>ことは小児特有の副作用として注意が必要である。

わが国の小児 B 型肝炎患者 155 例に対する横断的研究<sup>552</sup>では、慢性肝炎を呈した 114 例のうち 48 例に天然型 IFN  $\alpha$  による治療が行われており、治療終了後 1 年以内に 65%が HBe 抗原のセロコンバージョンを認めていた。さらにこれらの患者の 81%が最終診察時に肝機能が正常化しており、HBV-DNA 量も  $10^4 \log \text{copies}/\text{ml}$  未満の症例が治療前 18%から治療後 69%に減少していた。一方、無治療で経過観察された症例では肝炎発症後 10 年経過した段階でのセロコンバージョン率が 70%で、ベースラインと最終観察時の  $10^4 \log \text{copies}/\text{ml}$  未満の症例の割合も変化はなかった。以上より、小児 B 型慢性肝炎患者における IFN 治療は早期の HBe 抗原のセロコンバージョン、肝機能の正常化、HBV-DNA 量の減少に有効だと考えられる。

小児慢性 B 型肝炎患者に対する Peg-IFN  $\alpha$ -2a の phase III、ランダム化オープンラベル試験<sup>553</sup>では治療群(101 例)と無治療群(50 例)が 48 週間の治療期間の 24 週間後に評価され、治療群の方が HBeAg セロコンバージョン率 (25.7% 対 6%、 $P = 0.0043$ )、HBs 抗原のクリアランス (8.9% 対 0%、 $P = 0.03$ )、HBV DNA < 2000 IU/mL (28.7% 対 2%、 $P < 0.001$ ) または検出不能 (16.8% 対 2.0%、 $P = 0.0069$ )、ALT の正常化 (51.5% 対 12%、 $P < 0.001$ ) と

いずれの項目も有意に高い結果であった。HBs 抗原の消失は治療群の 9 人 (8.9%) に認められ、無治療群の小児には認められなかった。主な有害事象は、発熱 (49%)、頭痛 (30%)、腹痛 (19%)、精神神経症状 (12%) であった。治療中に報告された臨床検査値の異常は、ALT の変動 (53%) と好中球減少 (10%) で、投与量の変更は不要だった。

AASLD から 2016 年に発表された小児 B 型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法に関するシステマティック・レビュー<sup>554</sup>によると、肝硬変や肝細胞癌については IFN 療法による有意なリスクの抑制は得られなかったとされているが、小児期にこのような状態になることがまれであるため、検討すること自体が困難であると考えられる。

#### 6-6-2-2. 核酸アナログ製剤

小児 B 型慢性肝炎の患者に対して原則として核酸アナログ製剤は使用しない。しかし Peg-IFN による治療が無効で治療後も肝炎が 1 年以上持続する例、肝硬変症例については核酸アナログ製剤による治療を検討する。

わが国では小児を対象に治験が行われた核酸アナログ製剤はなく、既報<sup>547</sup>では LAM を投与された例が 15 例報告されているが、LAM は小児においても耐性変異を生じやすい<sup>555</sup>ため現在では投与は推奨されない。FDA は 2 歳以上の小児に対して ETV を、12 歳以上の小児に対して TDF の投与を承認している<sup>373</sup>。一方 EASL の Clinical Practice Guideline<sup>391</sup>では ETV、TDF、TAF による治療を推奨しており、European Medicines Agency (EMA) は 2 歳以上の小児の治療薬として TDF を (投与量は 8mg/kg/日、最大 300mg/日)、12 歳以上の小児および年齢に関係なく体重 35kg 以上の小児に対して TAF を承認している (投与量は成人と同量の 25mg/日)。しかし小児 B 型慢性肝炎患者を対象とした投与試験は行われておらず (現在米国で実施中)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の小児に対する治療成績<sup>556</sup>に基づいて承認されている。なお、HIV 感染症の治療薬とし TDF の投与を受けた前思春期～思春期の症例と TDF 以外の薬剤で治療された症例における骨密度を比較した報告では<sup>557, 558</sup>, TDF 投与群において明らかな骨量の低下を認めており、成長期の小児 B 型慢性肝炎症例に TDF を投与する際には骨量低下の副作用に留意する必要があると思われる。

小児 180 例を ETV 治療群 (120 例、0.015mg/kg/日、最大 0.5mg/日分 1 投与) とプラセボ群 (60 例) に無作為に分けて 48 週間前方視的に観察した報告<sup>559</sup>では、ETV 群で HBe 抗原のセロコンバージョンと HBV DNA < 50IU/mL を達成した割合が有意に高く (24.2%対 3.3%,  $p < 0.0001$ ) ALT の正常化率も有意に高かった (67.5%対 23.3%,  $p < 0.0001$ )。その後オープン試験に切り替えてプラセボ群のうちセロコンバージョンしていなかった症例にも ETV の投与が開始され、合計 171 例の患者が ETV の投与を受けたが ETV 耐性は投与開始後 1 年目に 1 例 (0.6%)、2 年目に 3 例 (2.6%) 認められた。副作用については ETV 群とプラセボ群で同等で成長障害も認められなかった。

12 歳～18 歳未満の小児 106 例を TDF 治療群 (52 例、300mg/日分 1) とプラセボ群 (54 例) に分けた二重盲検プラセボコントロール試験<sup>560</sup>では、72 週間の治療期間で TDF を投与された患者の 89%、プラセボを投与された患者の 0%にウイルス学的な反応が認められ ( $P <$

0.001)、耐性獲得は見られなかった。ALT の正常化は TDF 群の 74%とプラセボ群の 31%に認められ (P < 0.001)、有害事象の発生率はプラセボ群 (24%) の方が TDF 群 (10%) よりも高かった。

AASLD の小児のガイドライン<sup>373</sup>では核酸アナログの投与期間としては 1~4 年とされており、HBe 抗原セロコンバージョンを治療目標とする。成人で推奨されているように、さらに 12 か月の地固め期間を設けて治療を継続することが推奨されているが、この期間を長くすることでウイルスの再燃率が低下するかどうかは現在のところ不明である。投与中止後は 3 ヶ月ごとのモニタリングを少なくとも 1 年間継続し、ウイルスの再増殖や肝機能の急性増悪、肝不全などに留意する。

#### 【Recommendation】

- 小児 B 型肝炎患者の抗ウイルス治療としては Peg-IFN $\alpha$ -2a の 48 週間投与もしくは ETV、TDF の内服が推奨される

#### 6-7. 母子感染予防としての核酸アナログ製剤治療

わが国では、1985 年から母子感染防止対策事業が以下のような方法で開始された<sup>561</sup>。①HBe 抗原陽性妊婦から出生した児に対しては、持続感染予防のために、生後 48 時間以内と生後 2 か月に抗 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) を投与し、生後 2、3、5 か月に HB ワクチンを投与する。②HBe 抗原陰性妊婦から出生した児に対しては①のプロトコールのうち、生後 2 か月の HBIG は省略可能である。この B 型肝炎母子感染防止対策事業により小児期の HBs 抗原陽性率は事業開始の約 10 年間で 0.22%から 0.02%と 10 分の 1 以下に激減した<sup>562, 563</sup>。しかし完全な防止には至らず、煩雑な予防プロトコールのために不適切あるいは不完全な予防処置で感染が成立してしまう事例が存在した<sup>564</sup>。その後 2014 年から予防プロトコールが簡略化され、HBs 抗原陽性妊婦から出生したすべての児に対して生後 12 時間以内の HBIG と HB ワクチンの同時投与、ならびに生後 1、6 か月の HB ワクチン投与されることになり、現在に至っている。これにより、HBe 抗原陰性の妊婦から出生した児の感染率は 1%未満とされている<sup>565</sup>。

しかし、HBe 抗原陽性で高ウイルス量の妊婦では、出生した児のうち 20%では母子感染予防が不可能であったとアジア地域で報告されている<sup>566, 567</sup>。従って、高ウイルス量の妊婦に対しては周産期の HBV 感染予防を目的とした妊娠中の抗ウイルス剤を用いた予防が考慮されており、高ウイルス量の妊婦に対する核酸アナログ製剤を用いた母子感染予防のための治療指針が APASL<sup>541</sup>、AASLD<sup>373</sup>、EASL<sup>391</sup>から提示された。メタ解析では、高ウイルス量の持続感染の妊婦に対する核酸アナログ製剤投与は、出生児に HBIG と HB ワクチンを投与する方法に比較して母子感染予防効果が高いことが報告されている<sup>568</sup>。投与対象妊婦は、HBV DNA>200,000IU/ml あるいは HBs 抗原量>4log<sub>10</sub> IU/ml とされ、投与開始時期は、EASL のガイドラインでは在胎 24-28 週、AASLD ならびに APASL のガイドラインでは在胎 28-32 週としている。AASLD のガイドラインでは、母親の出産後の肝炎増悪のリスクを踏まえ ALT 値を出



産後 3 か月ごとに測定し、6 か月で核酸アナログ製剤を終了することを推奨している。投与薬剤は、ラミブジン(LAM, 100-150mg/日)、テルビブジン(TBV, 600mg/日)、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(TDF, 300mg/日)が、海外では推奨されている。中でも耐性株の出現頻度が少ない点で、TDF が推奨される。AASLD と EASL では、核酸アナログ製剤服用中の授乳は禁止されていないが、APASL では推奨していない。わが国からは、3 例のラミブジン投与妊婦と 7 例の TDF 投与妊婦から出生した児の報告があり、いずれも出生後の母子感染防止対策との併用で HBV 母子感染予防が成功し、出産後 1 か月以内に核酸アナログを中止しているが、臨床的に問題となる肝障害はみられていない<sup>569, 570</sup>。

2020 年 7 月に WHO は、2 つのシステマティックレビューとメタアナリシスの結果をもとに、「PREVENTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HEPATITIS B VIRUS: GUIDELINES ON ANTIVIRAL PROPHYLAXIS IN PREGNANCY」としてガイドラインを発表した<sup>571</sup>。この推奨の根拠となったシステマティック・レビューでは 7, 149 の英語ならびに中国語で記載されたデータベースと 44 のマニュアルを解析し、適正と判断された 129 の研究内容から LAM、TBV、TDF の効果が検討されている<sup>572</sup>。ETV、Emtricitabine、TAF については大規模な研究がなされていないため、検討対象薬剤には含まれていない。その結果、LAM は容易に薬剤耐性株の出現が認められるが<sup>573</sup>、TDF は薬剤耐性株の出現率が低い<sup>574</sup>ことから、母子感染予防には TDF の使用を推奨している。

#### 6-7-1. 母体への安全性

TDF 投与妊婦 943 例のうち、3 例(0.4%)に子宮内胎児死亡が認められ、未投与の妊婦 882 例では、1 例(0.1%)に認められ、有意差はなかった。分娩後出血は TDF 投与妊婦 365 例のうち 9 例(2.5%)に認められ、未投与の妊婦 256 例では 7 例(2.7%)であり、やはり有意差はなかった。妊娠中の HBV 変異株の出現についても、1 件の研究論文における 120 例の妊婦の検討では、1 例も妊娠中に変異株の出現は認められなかった。

さらに TDF 終了後の肝炎増悪の有無の検討では、6 件のメタアナリシスの結果から、TDF を妊娠中に服用し、出産後服用を終了した母親の出産後のトランスアミナーゼの上昇は、35/418 (8%)であったのに対して、服用していない妊婦の出産後のトランスアミナーゼ上昇は、23/382 (6%)で有意差はなく、TDF の妊娠中の服用ならびに出産後の服用終了が肝炎悪化を促進する可能性は低いとしている。

#### 6-7-2. 出生児への安全性

TDF 投与の母から出生した 1079 例のうち、2 例(0.2%)が新生児期(<日齢 28)に死亡し、未投与の母から出生した 858 例のうち、1 例(0.1%)が死亡しており、死亡率に有意差はなかった。早産児(<在胎 37 週)発生率においても、TDF 投与の母から出生した 622 例のうち 19 例(3.1%)が早産児として出生した一方、未投与の母から出生した 479 例では 22 例(4.6%)が早産児として出生しており、早産児発生率に有意差はなかった。催奇形性でも、先天性奇形を合併したのは TDF 投与の母から出生した 802 例中 4 例(0.5%)、未投与の母から出生した 687 例では 5 例(0.7%)であり、有意差はなかった。TDF の安全性において問題になる骨密度の点

では、ランダム化比較試験の結果 TDF を服用した母から出生した児 62 例と服用しなかった母から出生した児 53 例の 1 歳時の骨密度に差はなかった。

#### 6-7-3. 妊婦の TDF 開始時期

中国からの 7 件の解析における妊婦の TDF 服用開始時期の比較検討では、妊娠第 2 期(妊娠 28 週未満)から開始した方が妊娠第 3 期(妊娠 28 週以降)から開始するよりも効果があると報告されている。

#### 6-7-4. 母子感染成立の HBV DNA 量<sup>575</sup>

この分析には 13 件の研究が含まれている。その結果、HBV の母子感染リスクは妊娠中の母親の HBV DNA 量が 5.3log IU/mL (200,000 IU/mL) 以上では、出生直後からの HBIG と HB ワクチン投与が完遂しても母子感染のリスクが上昇することが示された。

#### 6-7-5. WHO からの推奨

2016 年に WHO から当初打ち出された肝炎エリミネーションの目標は新規感染者の発生率の 90%減少と慢性感染による死亡者数を 65%減少させることであったが、その後の状況の変化を踏まえ 2021 年に改訂された。すなわち、Option A : B 型肝炎の母子感染のエリミネーション、Option B : C 型肝炎のエリミネーション、Option C : B 型肝炎のエリミネーション (母子感染含む)、Option D : B 型 C 型ともにエリミネーション (当初の目標) の 4 つの目標が設定され、各国ごとの目標として、この 4 つのオプションのいずれかでも到達できれば良いと大幅に下方修正された。特に、アフリカでは現在もキャリア率が 10%前後の国があり、HBIG や生まれてすぐの HB ワクチン接種率も極めて低く (Birth dose)、十分な B 型肝炎母子感染対策ができていない。したがって、WHO の Option A を達成するために、ワクチン接種率の向上に加えて、HBs 抗原陽性でかつ HBV DNA 量が 5.3 logIU/ml 以上 (200,000 IU/ml 以上) の妊婦については、妊娠 28 週から TDF を少なくとも出産時まで投与することが推奨される。

#### 6-7-5. 母子感染予防としての TAF 投与

2020 年になり、中国から母子感染予防に TAF を投与し、良好な経過が報告されている<sup>576-579</sup>。高ウイルス量 (HBV DNA > 200,000 IU/ml、あるいは > 平均 7Log IU/ml) で肝機能正常の妊婦が妊娠 24 週から 35 週までに TAF あるいは TDF のいずれかを服用し、出生後、母子感染予防を行った児の 6-7 か月時での母子感染率は、各群で 0%であり、この時点での児への発達を含めた有害事象は認められていない<sup>576, 577</sup>。さらに TAF 投与群では、臍帯血や母乳からも TAF は検出されなかったと報告されている<sup>576</sup>。

さらに、すでに慢性肝炎を発症している妊婦に TAF を服用した妊婦から出生した児においても母子感染予防後の感染率は 0%で最大月齢 18 か月までの経過観察期間で発達を含めた有害事象は認められないと報告されている<sup>578, 579</sup>。

出生児の長期予後はまだ不明であるが、妊婦に対する TAF 投与は TDF と比較してその感染防御率や安全性は同等と考えられる。



**【Recommendation】**

- 高 HBV 量 (5.3log IU/mL (200 000 IU/mL) 以上) の妊婦においては、出生直後からの HBIG と HB ワクチン投与が完遂しても相対的に母子感染リスクが高く、妊娠 28 週から核酸アナログの予防投与が少なくとも出産時まで行われる事が推奨される。(レベル 1a、グレード A)
- 核酸アナログは、薬剤耐性株の出現率が低く、妊娠中の投与において子宮内胎児死亡率・早産児発生率・新生児死亡率の上昇が報告されていない TDF が推奨される。

## 文献

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis* 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. *Journal of hepatology* 2008;48:335-52.
3. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *New England journal of medicine* 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. *Hepatology Research* 2006;36:107-14.
6. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 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. *The New England journal of medicine* 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. *The New England journal of medicine* 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. *Journal of hepatology* 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;1:185-195.
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, et al. B型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン $\alpha$ -2aの有効性及び安全性の検討. *肝臓* 2012;53:135-146.
  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. *Journal of hepatology* 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. *Journal of viral hepatitis* 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;136:2169-2179 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・肝硬変治療ガイドライン 2014. 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;142:1140-1149 e3; quiz e13-4.
  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. *Annals of internal medicine* 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. *Journal of hepatology* 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. *Journal of viral hepatitis* 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. 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.
  49. 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. *Journal of hepatology* 2011;54:650-9.
  50. Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, et al. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. *Hepatology Research* 2013;43:596-604.
  51. Ahn SH, Park YN, Park JY, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *Journal of hepatology* 2005;42:188-94.
  52. 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.
  53. 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.
54. 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.
  55. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Annals of internal medicine* 2001;135:759-68.
  56. 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.
  57. 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.
  58. Bonilla Guerrero R, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2005;42:760-77.
  59. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004;127:S56-61.
  60. Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011;32:1122-32.
  61. 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.
  62. 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.
  63. Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003;46:329-38.
  64. 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.
  65. 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.
  66. 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.
67. Sendi H, Mehrab-Mohseni M, Zali M, 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):2451-2458.
  68. 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.
  69. Marcellin P, Liang J. A personalized approach to optimize hepatitis B treatment in treatment-naive patients. *Antivir Ther* 2010;15 Suppl 3:53-9.
  70. 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.
  71. Nakamura E, Kakuda H, Matsuura K, et al. Quantitative analysis of hepatitis B surface antigen as a clinical marker [Article in Japanese]. *Rinsho Byori* 2011;59:838-43.
  72. 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.
  73. 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.
  74. 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.
  75. 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.
  76. 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.
  77. Brunetto M, 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.
  78. Takkenberg B ZH, 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.
79. Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology* 2006;344:119-30.
  80. Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:255-81.
  81. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998;67:227-64.
  82. Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:390-9.
  83. Bocci V. Administration of interferon at night may increase its therapeutic index. *Cancer Drug Deliv* 1985;2:313-8.
  84. Morgano A, Puppo F, Criscuolo D. Evening administration of alpha interferon: relationship with the circadian rhythm of cortisol. *Med Sci Res* 1984;15:615-616.
  85. 伊藤貴, 原歩, 小玉博明, et al. 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;9:46-49.
  86. 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. *Annals of internal medicine* 1993;119:312-23.
  87. 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. *Journal of viral hepatitis* 2004;11:349-57.
  88. 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.
  89. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine* 1996;334:1422-7.
  90. Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2007;46:45-52.
  91. 西口修平. B型肝炎 IFN 治療. In: 矢野右人, ed. *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, 2002:71-77.
  92. 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.
  93. Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, et al. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *Journal of*



- hepatology 1990;11 Suppl 1:S133-6.
94. Luo K, Mao Q, Karayiannis P, et al. Tailored regimen of interferon alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a prospective controlled study. *Journal of viral hepatitis* 2008;15:684-9.
  95. Lampertico P, Del Ninno E, Viganò 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.
  96. 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.
  97. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2003;23 Suppl 1:23-8.
  98. 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. *Journal of viral hepatitis* 2003;10:298-305.
  99. ペグインターフェロン  $\alpha$ -2a 製剤「ペガシス皮下注用」添付文書. In: 中外製薬, ed, 2011.
  100. 中外製薬. ペガシス皮下注 **90  $\mu$ g**, ペガシス皮下注 **180  $\mu$ g** (ペグインターフェロン  $\alpha$  ルファ-2a (遺伝子組換え)) 承認申請資料, 2011.
  101. 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.
  102. 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.
  103. 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.
  104. 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.
  105. Chien RN. Current therapy for hepatitis C or D or immunodeficiency virus concurrent infection with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2:296-303.
  106. 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.
  107. 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.
108. Takkenberg B, Terpstra V, Zaaijer 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.
  109. 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.
  110. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa in hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005;54:1009-13.
  111. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
  112. 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.
  113. 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.
  114. 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.
  115. 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.
  116. 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;142:513-520 e1.
  117. 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.
  118. 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.
  119. 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.

120. 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.
121. 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). *Hepatol Int* 2010;4:152.
122. 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.
123. 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). *Hepatol Int* 2010;4:151.
124. 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). Journal of Hepatology* 1994;21:646-55.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:277-94.
129. 堺隆弘, 小俣政男, 飯野四郎, et al. 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;50:655-672.
130. 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.
131. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for

- chronic hepatitis B in the United States. *The New England journal of medicine* 1999;341:1256-63.
132. 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.
  133. 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.
  134. 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. *Journal of hepatology* 2000;32:300-6.
  135. Lee CM, Ong GY, Lu SN, et al. Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. *Journal of hepatology* 2002;37:669-74.
  136. 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.
  137. 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.
  138. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *The New England journal of medicine* 1998;339:61-8.
  139. 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.
  140. 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.
  141. 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.
  142. 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. *Journal of hepatology* 1999;30:743-8.
  143. 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.
  144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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. *Journal of hepatology* 2003;38:315-21.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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. *Journal of viral hepatitis* 2005;12:154-9.
153. 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.
154. 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. *Journal of hepatology* 2002;37:824-30.
155. 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.

156. 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.
157. 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.
158. 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. *Journal of Gastroenterology* 2007;42:368-74.
159. 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.
160. 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. *Journal of Viral Hepatitis* 2011;18:206-15.
161. 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. *Journal of Gastroenterology* 2009;44:601-7.
162. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine* 2003;348:808-16.
163. 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.
164. 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. *Journal of Viral Hepatitis* 2010;17:123-9.
165. 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. *Hepatology Research* 2012;42:1168-74.
166. 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. *Digestive Diseases and Sciences* 2011;56:1207-14.
167. 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. *Journal of Hepatology* 2008;48:923-31.
168. 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.
169. 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.
170. Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:1656-65.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, et al. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2011;41:505-511.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Changes in viral loads of lamivudine-resistant

- mutants during entecavir therapy. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2008;38:132-40.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. Kitrinos 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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;146:980-988 e1.
192. 鈴木義之, 小西弘記, 長岐為一郎, et al. 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.
193. 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.
194. Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labarga P, et al. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:545-59.
195. 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.
196. GlaxoSmithKline. Tenozet® Tablets 300mg Overview of General Product Information, 2014.
197. ギリアド・サイエンシズ株式会社. ベムリディ錠添付文書 (第 1 版) . 2016.
198. ギリアド・サイエンシズ株式会社. 医薬品インタビューフォーム ベムリディ錠 25mg. 2016.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593-608 e1-2.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. Park ES, Lee AR, Kim DH, et al. Identification of a quadruple mutation that confers tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2019;70:1093-1102.
213. Suzuki F, Sezaki H, Hosaka T, et al. Virologic analysis of tenofovir resistance in a patient with chronic hepatitis B experiencing viral breakthrough during combination treatment with tenofovir disoproxil fumarate and entecavir. *Hepatol Res* 2021;51:503-508.
214. 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.
215. 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.
216. 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. *Journal of medical virology* 2009;81:27-33.

217. Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, et al. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *Journal of Clinical Microbiology* 2007;45:3942-7.
218. 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. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2007;37:661-6.
219. 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. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2012;42:139-149.
220. 田中榮司, 松本晶博, 鈴木義之, et al. 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;53:237-242.
221. Tanaka E, Matsumoto A. Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* in press.
222. 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.
223. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
224. 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. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
225. Ahn SH, Marcellin P, Ma X, et al. Hepatitis B Surface Antigen Loss with Tenofovir Disoproxil Fumarate Plus Peginterferon Alfa-2a: Week 120 Analysis. *Dig Dis Sci* 2018;63:3487-3497.
226. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon  $\alpha$ -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016;150:134-144.e10.
227. Zheng C, Yan H, Zeng J, et al. Comparison of pegylated interferon monotherapy and de novo pegylated interferon plus tenofovir combination therapy in patients with chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist* 2019;12:845-854.
228. Hagiwara S, Kudo M, Osaki Y, et al. Impact of peginterferon alpha-2b and entecavir

- hydrate combination therapy on persistent viral suppression in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2013;85:987-95.
229. Hagiwara S, Nishida N, Watanabe T, et al. Sustained antiviral effects and clearance of hepatitis surface antigen after combination therapy with entecavir and pegylated interferon in chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2018;23:513-521.
230. de Niet A, Jansen L, Stelma F, et al. Peg-interferon plus nucleotide analogue treatment versus no treatment in patients with chronic hepatitis B with a low viral load: a randomised controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:576-584.
231. Tangkijvanich P, Chittmittraprap S, Poovorawan K, et al. A randomized clinical trial of peginterferon alpha-2b with or without entecavir in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Role of host and viral factors associated with treatment response. *J Viral Hepat* 2016;23:427-38.
232. 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.
233. Huang J, Zhang K, Chen W, et al. Switching to PegIFN $\alpha$ -2b leads to HBsAg loss in patients with low HBsAg levels and HBV DNA suppressed by NAs. *Sci Rep* 2017;7:13383.
234. Li J, Qu L, Sun X, et al. Peg-interferon alpha add-on Tenofovir disoproxil fumarate achieved more HBsAg loss in HBeAg-positive chronic hepatitis B naïve patients. *J Viral Hepat* 2021;28:1381-1391.
235. Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014;61:777-84.
236. Zhou Y, Yan R, Ru GQ, et al. Pegylated-interferon consolidation treatment versus nucleos(t)ide analogue consolidation treatment in non-cirrhotic hepatitis B patients with hepatitis B e antigen seroconversion: an open-label pilot trial. *Hepatol Int* 2019;13:422-430.
237. 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 Antimicrob Chemother* 2006;58:1031-5.
238. 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.

239. Enomoto M, Nishiguchi S, Tamori A, et al. Entecavir and interferon- $\alpha$  sequential therapy in Japanese patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2013;48:397-404.
240. Minami M, Okanoue T. Management of HBV infection in Japan. *Hepatol Res* 2007;37:S79-82.
241. Tamaki N, Kurosaki M, Kusakabe A, et al. Hepatitis B surface antigen reduction by switching from long-term nucleoside/nucleotide analogue administration to pegylated interferon. *J Viral Hepat* 2017;24:672-678.
242. Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, et al. Combinational use of hepatitis B viral antigens predicts responses to nucleos(t)ide analogue/peg-interferon sequential therapy. *J Gastroenterol* 2018;53:247-257.
243. Matsumoto A, Yatsuhashi H, Nagaoka S, et al. Factors associated with the effect of interferon- $\alpha$  sequential therapy in order to discontinue nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2015;45:1195-202.
244. Enomoto M, Nishiguchi S, Tamori A, et al. Sequential therapy involving an early switch from entecavir to pegylated interferon- $\alpha$  in Japanese patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2018;48:459-468.
245. Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015;61:1512-22.
246. Chi H, Hansen BE, Guo S, et al. Pegylated Interferon Alfa-2b Add-on Treatment in Hepatitis B Virus Envelope Antigen-Positive Chronic Hepatitis B Patients Treated with Nucleos(t)ide Analogue: A Randomized, Controlled Trial (PEGON). *J Infect Dis* 2017;215:1085-1093.
247. van Campenhout MJH, Brouwer WP, Xie Q, et al. Long-term follow-up of patients treated with entecavir and peginterferon add-on therapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B infection: ARES long-term follow-up. *J Viral Hepat* 2019;26:109-117.
248. Bourlière M, Rabiège P, Ganne-Carrie N, et al. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:177-188.
249. Lampertico P, Brunetto MR, Craxi A, et al. Add-on peginterferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy for Caucasian patients with hepatitis B 'e' antigen-negative chronic hepatitis B genotype D. *J Viral Hepat* 2019;26:118-125.

250. Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, et al. Pilot study of tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon-alpha 2a add-on therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2020;55:977-989.
251. Li GJ, Yu YQ, Chen SL, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:4121-8.
252. 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. *Hepatology* 2012;42:139-49.
253. 住田圭一, 鈴木文孝, 平川美晴, et al. B型肝炎における entecavir 投与後の transaminase 上昇症例についての検討. *医学と薬学* 2009;62:205-209.
254. 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.
255. 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.
256. Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, et al. Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 2019;54:182-193.
257. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide versus maintaining entecavir for chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2019;91:1804-1810.
258. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Sequential therapy from entecavir to tenofovir alafenamide versus continuous entecavir monotherapy for patients with chronic hepatitis B. *JGH Open* 2021;5:34-40.
259. Uchida Y, Nakao M, Tsuji S, et al. Significance of switching of the nucleos(t)ide analog used to treat Japanese patients with chronic hepatitis B virus infection from entecavir to tenofovir alafenamide fumarate. *J Med Virol* 2020;92:329-338.
260. Nguyen MH, Atsukawa M, Ishikawa T, et al. Outcomes of Sequential Therapy With Tenofovir Alafenamide After Long-term Entecavir. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1264-1273.
261. Ogawa E, Nomura H, Nakamura M, et al. Tenofovir alafenamide after switching from entecavir or nucleos(t)ide combination therapy for patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2020;40:1578-1589.
262. Sano T, Amano K, Ide T, et al. Short-term efficacy after switching from adefovir

- dipivoxil and tenofovir disoproxil fumarate therapy to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B. *Biomed Rep* 2021;14:12.
263. Byun KS, Choi J, Kim JH, et al. Tenofovir Alafenamide for Drug-Resistant Hepatitis B: A Randomized Trial for Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021.
264. Yamashige D, Hosaka T, Suzuki F, et al. Effectiveness of tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients with a poor response to the previously used nucleos(t)ide analogs. *J Gastroenterol* 2021;56:1008-1021.
265. 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.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. 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.
271. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-94.
272. Han K, Kim D. Chronic HBV infection with persistently normal ALT b. not to treat. *Hepatol Int* 2008;2:185-189.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130-41.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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. *Journal of hepatology* 2009;50:1084-92.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984;86:230-5.
291. 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.
292. 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. *Journal of hepatology* 2002;36:263-70.
293. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-24.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. 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. *The New England journal of medicine* 1990;323:295-301.
299. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *The New England journal of medicine* 2004;351:1521-31.
300. 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.
301. 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.
302. Villeneuve JP, Condeay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-10.
303. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *Journal of hepatology* 2000;33:301-7.

304. Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology* 2010;52:176-82.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. 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. *Journal of viral hepatitis* 1998;5:389-97.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Journal of hepatology* 2001;34:306-13.

316. Yang YF, Zhao W, Zhong YD, et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of viral hepatitis* 2009;16:265-71.
317. 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.
318. 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.
319. 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.
320. 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. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2005;32:173-84.
321. 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.
322. 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. *Journal of hepatology* 2010;53:118-25.
323. 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.
324. 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;58:1537-1547.
325. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
326. 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.
327. Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B.

- Cancer 2015;121:3631-8.
328. Choi J, Kim HJ, Lee J, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Treated With Entecavir vs Tenofovir for Chronic Hepatitis B: A Korean Nationwide Cohort Study. *JAMA Oncol* 2019;5:30-36.
  329. Kim SU, Seo YS, Lee HA, et al. A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naive chronic hepatitis B in South Korea. *J Hepatol* 2019;71:456-464.
  330. Lee SW, Kwon JH, Lee HL, et al. Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naive patients with chronic hepatitis B in Korea: a large-scale, propensity score analysis. *Gut* 2020;69:1301-1308.
  331. Choi H, Seo GH. Entecavir versus Tenofovir for the Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Treatment-naive Chronic Hepatitis B Patients in Korea. *J Korean Med Sci* 2021;36:e89.
  332. Zhang M, Wang D, Liu H, et al. Tenofovir decrease hepatocellular carcinoma recurrence in chronic hepatitis B patients after liver resection. *Infect Agent Cancer* 2018;13:19.
  333. Yip TC, Wong VW, Chan HL, et al. Tenofovir Is Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma Than Entecavir in Patients With Chronic HBV Infection in China. *Gastroenterology* 2020;158:215-225 e6.
  334. Chen CH, Chen CY, Wang JH, et al. Comparison of incidence of hepatocellular carcinoma between chronic hepatitis B patients with cirrhosis treated with entecavir or tenofovir in Taiwan - a retrospective study. *Am J Cancer Res* 2020;10:3882-3895.
  335. Choi J, Jo C, Lim YS. Tenofovir Versus Entecavir on Recurrence of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma After Surgical Resection. *Hepatology* 2021;73:661-673.
  336. Hsu YC, Wong GL, Chen CH, et al. Tenofovir Versus Entecavir for Hepatocellular Carcinoma Prevention in an International Consortium of Chronic Hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2020;115:271-280.
  337. Ha I, Chung JW, Jang ES, et al. Comparison of the on-treatment risks for hepatocellular carcinoma between entecavir and tenofovir: A propensity score matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1774-1781.
  338. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Idilman R, et al. Similar risk of hepatocellular carcinoma during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020;73:1037-1045.

339. Oh H, Yoon EL, Jun DW, et al. No Difference in Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection Treated With Entecavir vs Tenofovir. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2793-2802 e6.
340. Hu TH, Yueh-Hsia Chiu S, Tseng PL, et al. Five-year comparative risk of hepatocellular carcinoma development under entecavir or tenofovir treatment-naive patients with chronic hepatitis B-related compensated cirrhosis in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1695-1706.
341. Chang TS, Yang YH, Chen WM, et al. Long-term risk of primary liver cancers in entecavir versus tenofovir treatment for chronic hepatitis B. *Sci Rep* 2021;11:1365.
342. Su F, Berry K, Ioannou GN. No difference in hepatocellular carcinoma risk between chronic hepatitis B patients treated with entecavir versus tenofovir. *Gut* 2021;70:370-378.
343. Pol S, group AAs. Similar 5-year HCC occurrence in Tenofovir- and Entecavir-treated HBV chronic infection in the French AFEF/ANRS CO22 Hepather cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:616-629.
344. Guzelbulut F, Gokcen P, Can G, et al. Comparison of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in Reducing Hepatocellular Carcinoma Risk in Chronic Hepatitis B Patients: A Real-Life Study in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2021;32:412-421.
345. Shin JW, Jeong J, Jung SW, et al. Comparable Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir or Tenofovir. *Dig Dis Sci* 2021;66:1739-1750.
346. Lee JH, Kim BK, Park SY, et al. The efficacies of entecavir and tenofovir in terms of enhancing prognosis after curative treatment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Eur J Intern Med* 2021;89:48-55.
347. Na JE, Sinn DH, Lee JH, et al. Efficacy of entecavir versus tenofovir in preventing hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B with maintained virologic response. *J Viral Hepat* 2021;28:1392-1399.
348. Zhang Z, Zhou Y, Yang J, et al. The effectiveness of TDF versus ETV on incidence of HCC in CHB patients: a meta analysis. *BMC Cancer* 2019;19:511.
349. Li M, Lv T, Wu S, et al. Tenofovir versus entecavir in lowering the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B: a critical systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020;14:105-114.
350. Wang X, Liu X, Dang Z, et al. Nucleos(t)ide Analogues for Reducing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver* 2020;14:232-247.
351. Liu H, Shi Y, Hayden JC, et al. Tenofovir Treatment Has Lower Risk of

- Hepatocellular Carcinoma than Entecavir Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Cancer* 2020;9:468-476.
352. Gu L, Yao Q, Shen Z, et al. Comparison of tenofovir versus entecavir on reducing incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1467-1476.
353. Cheung KS, Mak LY, Liu SH, et al. Entecavir vs Tenofovir in Hepatocellular Carcinoma Prevention in Chronic Hepatitis B Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11:e00236.
354. Tseng CH, Hsu YC, Chen TH, et al. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:1039-1052.
355. Dave S, Park S, Murad MH, et al. Comparative Effectiveness of Entecavir Versus Tenofovir for Preventing Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology* 2021;73:68-78.
356. Yuan J, Peng Y, Hao FB, et al. No difference in hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir vs entecavir: evidence from an updated meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2021;13:7147-7165.
357. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:246-258 e9.
358. Jeong S, Cho Y, Park SM, et al. Differential Effectiveness of Tenofovir and Entecavir for Prophylaxis of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients Depending on Coexisting Cirrhosis and Prior Exposure to Antiviral Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:e77-e86.
359. Lee HW, Cho YY, Lee H, et al. Impact of tenofovir alafenamide vs. entecavir on hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2021;15:1083-1092.
360. Koike K, Suyama K, Ito H, et al. Randomized prospective study showing the non-inferiority of tenofovir to entecavir in treatment-naive chronic hepatitis B patients. *Hepatol Res* 2018;48:59-68.
361. Murata K, Asano M, Matsumoto A, et al. Induction of IFN-lambda3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut* 2018;67:362-371.
362. Sato A, Ohtsuki M, Hata M, et al. Antitumor activity of IFN-lambda in murine tumor models. *J Immunol* 2006;176:7686-94.

363. Abushahba W, Balan M, Castaneda I, et al. Antitumor activity of type I and type III interferons in BNL hepatoma model. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59:1059-71.
364. 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.
365. Tamada Y, Yatsunami 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.
366. Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, et al. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:180-9.
367. 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.
368. 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.
369. Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunami 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.
370. 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.
371. 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.
372. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004;189:1185-92.
373. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
374. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1302-6.
375. Mochida S, Nakayama N, Terai S, et al. Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res* 2022;52:417-421.

376. 持田智, 中山伸郎, 滝川一. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2017 年) -平成 30 年度全国調査-. 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. 2017.
377. Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, et al. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018;48:303-312.
378. 持田智. 急性肝不全 -概念、診断基準とわが国における実態-. *日消誌* 2015;112:813-821.
379. Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol* 2018;53:752-769.
380. 中尾留美子, 八橋弘, 明時正志, et al. 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;47:279-282.
381. Dao DY, Hynan LS, Yuan HJ, et al. Two distinct subtypes of hepatitis B virus-related acute liver failure are separable by quantitative serum immunoglobulin M anti-hepatitis B core antibody and hepatitis B virus DNA levels. *Hepatology* 2012;55:676-84.
382. Kusumoto K, Yatsunami H, Nakao R, et al. Detection of HBV core promoter and precore mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:790-3.
383. Aritomi T, Yatsunami H, Fujino T, et al. Association of mutations in the core promoter and precore region of hepatitis virus with fulminant and severe acute hepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1125-32.
384. 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.
385. 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.
386. 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.
387. 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.
388. 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.
389. 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.
390. 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.
391. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
392. 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.
393. 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.
394. Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:97-101.
395. Dao DY, Seremba E, Ajmera V, et al. Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2012;57:1349-57.
396. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 2008;47:1293-9.
397. 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.
398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. 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.
403. Bernadt M, Gunning L, Quenstedt M. Patients' access to their own psychiatric records. *BMJ* 1991;303:967.

404. Yoshiba M, Sekiyama K, Inoue K, et al. Interferon and cyclosporin A in the treatment of fulminant viral hepatitis. *J Gastroenterol* 1995;30:67-73.
405. Milazzo F, Galli M, Fassio PG, et al. Attempted treatment of fulminant viral hepatitis with human fibroblast interferon. *Infection* 1985;13:130-3.
406. Sanchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, et al. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. *J Hepatol* 1987;5:205-10.
407. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, et al. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告－. *肝臓* 2009;50:38-42.
408. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, et al. 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.
409. 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.
410. Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. *Blood* 2019;133:137-146.
411. 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, 2012.
412. 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, 2011.
413. Berger A, Preiser W, Kachel HG, et al. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2005;32:162-5.
414. 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.
415. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102:1930.
416. 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.
417. 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.
418. 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.
419. 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.
420. 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.
421. 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.
422. Hagiwara 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.
423. 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.
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. Ifuku H, Kusumoto S, Tanaka Y, et al. Fatal reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res* 2015;45:1363-7.
428. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res* 2014;44:354-7.
429. 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.
430. 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.
431. 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.
  432. 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.
  433. 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.
  434. Picardi M, Della Pepa R, Giordano C, et al. Tenofovir vs lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in advanced-stage DLBCL. *Blood* 2019;133:498-501.
  435. 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.
  436. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:3486-96.
  437. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;312:2521-30.
  438. Tamori A, Kimura K, Kioka K, et al. Outcome of nucleos(t)ide analog intervention in patients with preventive or on-demand therapy for hepatitis B virus reactivation. *J Med Virol* 2020;17:26526.
  439. Hagiwara S, Kusumoto S, Inoue T, et al. Management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with resolved HBV infection based on a highly sensitive HB core-related antigen assay. *Hepatol Res* 2022.
  440. 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.
  441. Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. *Clin Transplant* 2000;14 Suppl 2:39-43.

442. 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.
443. 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.
444. Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432-4.
445. 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.
446. 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.
447. 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.
448. 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.
449. 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.
450. 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.
451. 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.
452. 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.
453. 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.
454. 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.
455. 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. *Hepato Int* 2012;6:65.
  456. 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.
  457. 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.
  458. Oketani M, Ido A, Uto H, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepato Res* 2012;42:627-36.
  459. 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;59:2092-2100.
  460. 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.
  461. 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.
  462. 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.
  463. 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.
  464. 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.
  465. Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Hepato Res* 2012;42:333-9.
  466. 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;76:1051-1056.
467. 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.
468. 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.
469. 浦田幸朋. B型肝炎再活性化. *炎症と免疫* 2018;26:51-56.
470. Inoue T, Kusumoto S, Iio E, et al. Clinical efficacy of a novel, high-sensitivity HBcrAg assay in the management of chronic hepatitis B and HBV reactivation. *J Hepatol* 2021;75:302-310.
471. Suzuki T, Inoue T, Matsuura K, et al. Clinical usefulness of a novel high-sensitivity hepatitis B core-related antigen assay to determine the initiation of treatment for HBV reactivation. *J Gastroenterol* 2022.
472. 日本耳鼻咽喉科学会. 突発性難聴、顔面神経麻痺等のステロイド治療における HBV 再活性化防止に関する指針.  
[http://www.jibika.or.jp/members/information/info\\_nanchou.html](http://www.jibika.or.jp/members/information/info_nanchou.html).
473. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *European Journal of Haematology* 2005;74:254-8.
474. 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.
475. 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.
476. 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.
477. Koksas AS, Toka B, Eminler AT, et al. HBV-related acute hepatitis due to immune checkpoint inhibitors in a patient with malignant melanoma. *Ann Oncol* 2017;28:3103-3104.
478. Lake AC. Hepatitis B reactivation in a long-term nonprogressor due to nivolumab therapy. *Aids* 2017;31:2115-2118.
479. Godbert B, Petitpain N, Lopez A, et al. Hepatitis B reactivation and immune check point inhibitors. *Dig Liver Dis* 2020;10:30461-8.

480. Pandey A, Ezemenari S, Liaukovich M, et al. A Rare Case of Pembrolizumab-Induced Reactivation of Hepatitis B. *Case Rep Oncol Med* 2018;2018:5985131.
481. 青山昌広, 林かずみ, 二村圭祐, et al. ペムブロリズマブ投与により B 型肝炎急性増悪をきたした HBs 抗原陽性肺腺癌の 1 例. *肺癌* 2020;60:115-119.
482. Zhang X, Zhou Y, Chen C, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive Hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer* 2019;7:322.
483. Ng KYY, Wong LWJ, Ang AJS, et al. Real-world efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: Experience of a tertiary Asian Center. *Asia Pac J Clin Oncol* 2021;17:e249-e261.
484. T. Meyer IM, T. Yau, C. Hsu, M. Kudo, S.-P. Choo, J. Trojan, T. Welling, Y-K. Kang, W. Yeo, A. Chopra, A. Baakili, C.D. Cruz, H. Zhao, J. Neely, T. Crocenzi, A. El-Khoureiry, B. Sangro,. Hepatic safety and biomarker assessments in sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with nivolumab in the CheckMate-040 study. *Journal of Hepatology* 2018;68:S16.
485. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol* 2020;38:3698-3715.
486. Yoo S, Lee D, Shim JH, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Treated With Immunotherapy for Anti-cancer Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021.
487. Lee PC, Chao Y, Chen MH, et al. Risk of HBV reactivation in patients with immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer* 2020;8.
488. 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.
489. 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.
490. 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.
491. 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.
492. 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;46:489-491.
493. ブリストルマイヤーズスクラブ株式会社. ダクルインザ・スンベプラ 適正使用のお願い. 2016.
494. Doi A, Sakamori R, Tahata Y, et al. Frequency of, and factors associated with, hepatitis B virus reactivation in hepatitis C patients treated with all-oral direct-acting antivirals: Analysis of a Japanese prospective cohort. *Hepatol Res* 2017;47:1438-1444.
495. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, et al. Potential risk of HBV reactivation in patients with resolved HBV infection undergoing direct-acting antiviral treatment for HCV. *Liver Int* 2018;38:76-83.
496. Tamori A, Abiru S, Enomoto H, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving direct-acting antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2018;25:608-611.
497. Panel AIHG. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932-54.
498. 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.
499. 西田恭治, 山元泰之, 香川和彦, et al. 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;9:30-35.
500. 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.
501. 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.
502. HIV 感染症およ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 (2021 年 3 月). 2021.
503. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV (January 20, 2022). 2022.
504. European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 11.0. 2021.
505. Puoti M, Torti C, Bruno R, et al. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S65-70.
506. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected

- patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004;18:2285-93.
507. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-6.
508. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006;44:S132-9.
509. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010;52:1143-55.
510. 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.
511. Wever K, van Agtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:78-81.
512. Adolescents DPoAGfAa. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2012.
513. 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. 2012.
514. 日本肝移植学会. 肝移植症例登録報告. 移植 2020;55 巻 3 号:245-260.
515. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-13.
516. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. Effect of pretransplant serum creatinine on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1808-13.
517. Ishigami M, Honda T, Okumura A, et al. Use of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score to predict 1-year survival of Japanese patients with cirrhosis and to determine who will benefit from living donor liver transplantation. *J Gastroenterol* 2008;43:363-8.
518. Genda T, Ichida T, Sakisaka S, et al. Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: Analysis of the liver transplant registry in Japan. *Hepatol Res* 2017;47:1155-1164.
519. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.
520. Naiki T, Nakayama N, Mochida S, et al. Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication

- criteria for liver transplantation. *Hepatol Res* 2012;42:68-75.
521. Oketani M, Ido A, Nakayama N, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013;43:97-105.
  522. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842-7.
  523. Van Thiel DH, Schade RR, Gavaler JS, et al. Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology* 1984;4:79s-83s.
  524. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-32.
  525. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005;11:402-9.
  526. Steinmüller T, Seehofer D, Rayes N, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002;35:1528-35.
  527. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1890-9; quiz 2155.
  528. Yi NJ, Suh KS, Cho JY, et al. Recurrence of hepatitis B is associated with cumulative corticosteroid dose and chemotherapy against hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:451-8.
  529. Saab S, Yeganeh M, Nguyen K, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma and hepatitis B reinfection in hepatitis B surface antigen-positive patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1525-34.
  530. Coffin CS, Stock PG, Dove LM, et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:1268-75.
  531. Buti M, Mas A, Prieto M, et al. Adherence to Lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation* 2007;84:650-4.
  532. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, et al. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2011;17:1176-90.
  533. Rao W, Wu X, Xiu D. Lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver

- transplantation: a meta-analysis. *Transpl Int* 2009;22:387-94.
534. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013;13:353-62.
535. Buti M, Mas A, Prieto M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIg) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIg in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38:811-7.
536. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, et al. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIg in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008;48:1460-6.
537. Fernández I, Loinaz C, Hernández O, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015;17:695-701.
538. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, et al. Short Course of Postoperative Hepatitis B Immunoglobulin Plus Antivirals Prevents Reinfection of Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2017;101:2079-2082.
539. Fung J, Wong T, Chok K, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology* 2017;66:1036-1044.
540. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation*. *J Hepatol* 2016;64:433-485.
541. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
542. Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, et al. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 2004;47:32-40.
543. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000;31:488-95.
544. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272-9.
545. Shah U, Kelly D, Chang MH, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:399-404.
546. Kimura A, Matsuyuki M, Yuge K, et al. Natural history of Japanese children with chronic hepatitis B: seroconversion from HBeAg to anti-HBe. *Acta Paediatr Jpn*

- 1993;35:537-40.
547. Takano T, Tajiri H, Hosono S, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan: a comparison of mother-to-child transmission with horizontal transmission. *J Gastroenterol* 2017;52:1041-1050.
  548. 日本小児肝臓研究会. 小児 B 型慢性肝炎の治療指針(平成 29 年度版) . . <4D6963726F736F667420576F7264202D208FAC8E99428C5E969D90AB8ACC898A82CC8EA197C3834B83438368838983438393814032303139944E937894C5> (umin.ac.jp) 2017.
  549. Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2018;53:419-426.
  550. Komatsu H, Inui A, Yoshio S, et al. Pharmacotherapy options for managing hepatitis B in children. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:449-467.
  551. Comanor L, Minor J, Conjeevaram HS, et al. Impact of chronic hepatitis B and interferon-alpha therapy on growth of children. *J Viral Hepat* 2001;8:139-47.
  552. Takano T, Tajiri H, Etani Y, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in childhood and efficacy of interferon therapy. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:892-9.
  553. Wirth S, Zhang H, Hardikar W, et al. Efficacy and Safety of Peginterferon Alfa-2a (40KD) in Children With Chronic Hepatitis B: The PEG-B-ACTIVE Study. *Hepatology* 2018;68:1681-1694.
  554. Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:307-18.
  555. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:225-32.
  556. Gaur AH, Kizito H, Prasitsueubsai W, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV* 2016;3:e561-e568.
  557. Sudjaritruk T, Bunupuradah T, Aupibul L, et al. Impact of tenofovir disoproxil fumarate on bone metabolism and bone mass among perinatally HIV-infected Asian adolescents. *Antivir Ther* 2017;22:471-479.
  558. Rukuni R, Rehman AM, Mukwasi-Kahari C, et al. Effect of HIV infection on growth and bone density in peripubertal children in the era of antiretroviral therapy: a cross-sectional study in Zimbabwe. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:569-581.

559. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:377-87.
560. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012;56:2018-26.
561. 平山宗宏. B型肝炎母子感染防止に関する総括報告書. 「厚生省心身障害研究報告書」昭和60年マスキリーニングに関する研究 B型肝炎. 1985:353-360.
562. 国立感染症研究所. B型肝炎ワクチンに関するファクトシート(平成22年7月7日版). <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqf.pdf> 2010.
563. 小山富子, 佐々木純子, 内田茂治. 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について -出生年コホート別にみた解析-. 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)「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」; 班研究報告書・平成21年度分担研究報告書 2010:179-197.
564. 乾あやの. わが国におけるB型肝炎母子感染の問題と対策: ユニバーサルワクチン接種に向けて. *日児誌* 2011;115:529-537.
565. Machaira M, Papaevangelou V, Vouloumanou EK, et al. Hepatitis B vaccine alone or with hepatitis B immunoglobulin in neonates of HBsAg+/HBeAg- mothers: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:396-404.
566. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, et al. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994;170:1418-23.
567. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004790.
568. Brown RS, Jr., McMahon BJ, Lok AS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:319-33.
569. Wakano Y, Sugiura T, Endo T, et al. Antiviral therapy for hepatitis B virus during second pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44:566-569.
570. Suoh M, Tamori A, Amano-Teranishi Y, et al. The Administration of Tenofovir Disoproxil Fumarate for Pregnant Japanese Women with Chronic Hepatitis B. *Intern Med* 2020;59:205-210.
571. . Prevention of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus: Guidelines on Antiviral Prophylaxis in Pregnancy. Geneva, 2020.
572. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during

- pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21:70-84.
573. Tacke F, Kroy DC. Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance. *Ann Transl Med* 2016;4:334.
574. Organization WH. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
575. Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, et al. Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21:85-96.
576. Li B, Liu Z, Liu X, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide fumarate in preventing HBV vertical transmission of high maternal viral load. *Hepatol Int* 2021;15:1103-1108.
577. Zeng QL, Yu ZJ, Ji F, et al. Tenofovir Alafenamide to Prevent Perinatal Hepatitis B Transmission: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3324-e3332.
578. Chen R, Zou J, Long L, et al. Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide Fumarate in Early-Middle Pregnancy for Mothers With Chronic Hepatitis B. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:796901.
579. Zeng QL, Zhang HX, Zhang JY, et al. Tenofovir Alafenamide for Pregnant Chinese Women With Active Chronic Hepatitis B: A Multicenter Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021.

### 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） アップヴィ合同会社、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、ブリストル・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、ブリストル・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、アップヴィ合同会社、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、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社



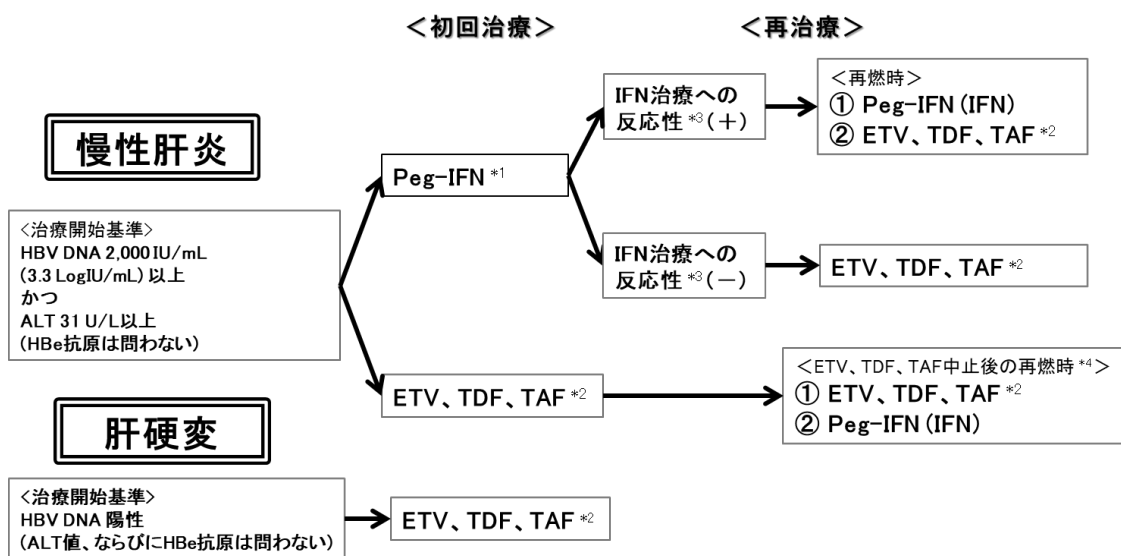
8 企業・組織や団体が提供する寄付講座に所属している場合とする。

(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。

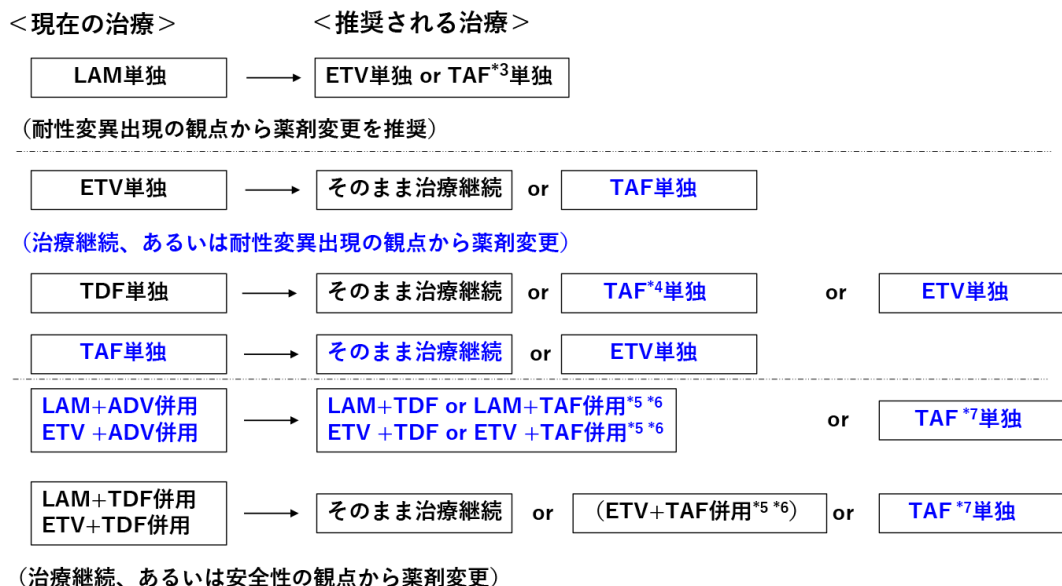
\*2 挙児希望がないことを確認した上で、長期継続投与が必要なこと、耐性変異のリスクがあることを十分に説明すること。核酸アナログ製剤の選択においては、それぞれの薬剤の特性を参考にする。

\*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



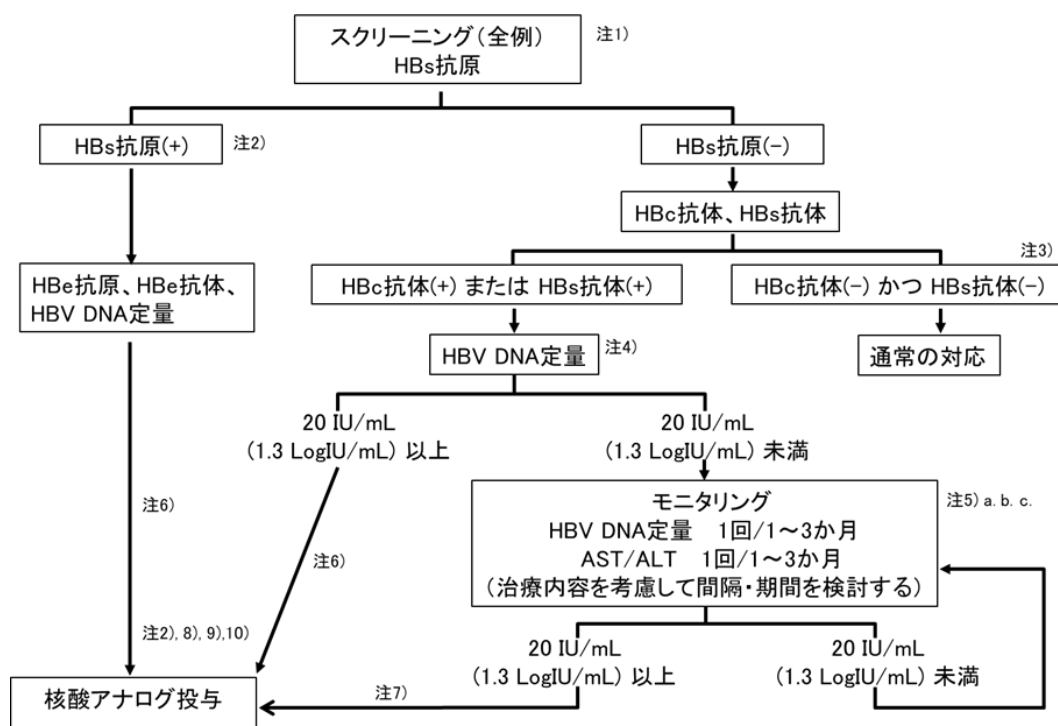
## B. 治療効果不良 (HBV DNA 陽性) 例\*2



\*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 ADV 併用は TAF 併用に変更、TDF 併用から TAF 併用への切り替えは長期的な副作用出現の可能性を考慮して選択となる（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 併用の臨床データは短期的・少数例であり十分明らかになっていない（レベル 2a、グレード B）。
- \*7 TAF 単独の臨床データは短期であり長期的な成績は示されていない（レベル 2a、グレード B）。
- \*8 ETV 効果不良例のうち HBV DNA 量 (>2000IU) では、TAF 単独療法の効果はやや低下するため、ETV との併用療法が望ましい（レベル 2a、グレード B）。
- \*9 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 単独と 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）。
- \*10 TDF あるいは TAF 治療効果不良例に対する ETV 単独、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）。
- \*11 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 単独ではなく TDF 併用を推奨する（レベル 4、グレード B）。
- \*12 TAF の効果は TDF と同等であることが示されているため、TAF についても単独ではなく併用を推奨する（レベル 6、グレード B）。
- \*13 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）。
- \*14 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。HBs 抗原、HBc 抗体および HBs 抗体を測定し、HBs 抗原が陽性のキャリアか、HBs 抗原が陰性で HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。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 of 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)

- d. リツキシマブ・オビヌツズマブ(±ステロイド)、フルダラビンを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。
- e. 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。
- f. 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、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度 HBs 抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度 HB コア関連抗原測定(感度 2.1 log U/mL)で代用することは可能である。

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 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)あるいは高感度 HB コア関連抗原陽性の場合、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。

2019年2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25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](http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html))などを参考とすること。

**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  
(2021年4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	
ブデソニド	ゼンタコートカプセル 3mg、レクタブル 2mg 注腸フォーム	
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・ <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	アカラブルチニブ	カルケンスカプセル 100mg
	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)	ケシンブタ皮下注 20mg
	ダラツムマブ (遺伝子組換え)	ダラザレックス点滴静注 100mg、ダラザレック ス点滴静注 400mg
	チラブルチニブ塩酸塩	バレキシブル錠 80mg



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	トリーセル点滴静注液 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	
ベ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)	リツキサン点滴静注 100mg、500mg	
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	イムブルビカカプセル 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	
オビヌツズマブ	ガザイバ点滴静注 1000mg	
ロミデプシン注射用	イストダックス点滴静注用 10mg	
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
	トシリズマブ（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
	バリシチニブ	オルミエント錠 2mg、4mg
	サリルマブ	ケブザラ皮下注 150mg、200mg シリンジ
	ベリムマブ	ベンリスタ点滴静注用 120mg、400 mg、皮下注 200mg オートインジェクター、200mg シリンジ
	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	スマイラフ錠 50mg、100mg
	ウパダシチニブ水和物	リンヴォック錠 7.5mg、15mg
	フィルゴチニブマレイン酸塩	ジセレカ錠 100 mg、200mg
抗ウイルス剤	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
	グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル配合剤	マヴィレット配合錠
	ソホスブビル/バルパタスビル配合剤	エプクルーサ配合錠
その他	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	イラリス皮下注射液 150mg
	サトラリズマブ（遺伝子組換え）	エンスプリング皮下注 120mg シリンジ