

平成25年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業
(肝炎分野)

科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究班

平成26年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン

B型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針

血中HBV DNA量が持続的に一定以下となればALT値も正常値が持続し、肝病変の進展や発癌が抑制され、さらにHBs抗原が陰性化すればより一層発癌率が低下する。従って治療目標は、核酸アナログとIFN (Peg-IFN) を使用し、HBe抗原陰性化とHBV DNA量を持続的に低用量に保つことを第一目標とし、最終的にはHBs抗原陰性化を目指す。

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

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

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

B型肝炎の抗ウイルス療法の基本

Peg-IFN

48週投与を基本とし、HBe抗原陽性、陰性にかかわらずHBV DNA量が4 Log copies/mL以上でALT値31 IU/L以上を呈する症例をその適応とする。

核酸アナログ製剤

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

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

耐性株への対応

LAM耐性あるいはLAM+ADV投与例はTDF (TDFで不十分ならADV、ETVを加える) に切り替える。

ETV耐性例は稀であるが、耐性出現時はTDFあるいはETV+TDFに切り替える。

TDFは投与開始5年までは耐性株出現の報告はないが、もし耐性株が出現すればETVを加える。

平成26年35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBe抗原陽性 ¹⁾	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFN α 2aまたはIFN投与 ²⁾ (24~48週) ▶ 特にALT値 >5 ULNは第一選択、ただしHBV DNA量が7 Log copies/mL以上の症例は、Entecavirまたは Tenofovir DFの先行投与も考慮する ³⁾ 。 ② EntecavirまたはTenofovir DF ▶ ALT低値例に適応。特に線維化進行例(血小板15万未満 or F2以上)には第一選択。
HBe抗原陰性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFN α 2a(48週) ▶ HBV DNA量が7 Log copies/mL以上の症例は、EntecavirまたはTenofovir DFの先行投与を考慮する ³⁾ 。 ▶ 線維化進行例(血小板15万未満 or F2以上)には、最初から Entecavir またはTenofovir DF。 ② EntecavirまたはTenofovir DF
陽性/陰性 肝硬変	≥ 2.1 Log copies/mL	—	① EntecavirまたはTenofovir DF ⁴⁾ (代償性・非代償性) ▶ HBV DNA量が2.1 Log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が31 IU/L未満でも治療対象となる。

1) HBe抗原陽性者は、6~12ヵ月間経過観察し自然経過でHBe抗原のセロコンバージョンがみられなければ治療を考慮。

2) IFN自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。

3) 高ウイルス量(7 Log copies/mL以上)症例は、IFNの効果は限定的であり、まずEntecavirまたはTenofovir DFを投与し、ウイルス量を十分に抑制した後にPeg-IFNに切り替えることを考慮する。

4) 非代償性肝硬変ではTenofovir DFで乳酸アシドーシスを来すことがあり定期的フォローが必要。

平成26年35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBe抗原陽性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① EntecavirまたはTenofovir DF ¹⁾ ② Peg-IFN α 2aまたはIFN長期投与(～48週) ▶ Genotype A, BではIFNの感受性が高く、投与可能な例にはIFN(Peg-IFN)製剤の投与が好ましいが、7 Log copies/mL以上の例ではETVまたはTDF単独あるいはこれらを先行投与後にIFN(Peg-IFN)を選択。
HBe抗原陰性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① EntecavirまたはTenofovir DF ¹⁾ ② Peg-IFN α 2a(48週) ▶ Genotype A, BではIFNの感受性が高く、投与可能な症例にはIFN製剤の投与が好ましい。
陽性/陰性 肝硬変	≥ 2.1 Log copies/mL	—	① EntecavirまたはTenofovir DF ¹⁾ (代償性・非代償性) ▶ HBV DNA量が2.1 Log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が31 IU/L未満でも治療対象となる。

1) HIV合併症例は、Entecavirの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるため、Tenofovir DFを投与する。

平成26年Lamivudine単剤投与中B型慢性肝炎患者に対する 核酸アナログ製剤治療ガイドライン

Lamivudine治療		治療戦略
HBV DNA量	VBT ²⁾	
< 2.1 Log copies/mL持続 ¹⁾	-	原則Entecavir 0.5mg/日あるいは Tenofovir DF 300mg/日に切り替え
≥ 2.1 Log copies/mL	なし	Entecavir 0.5mg/日あるいは Tenofovir DF 300mg/日に切り替え
	あり	Entecavir + Tenofovir DFまたは Lamivudine + Tenofovir DF併用療法 ³⁾

1) 持続期間は、6ヵ月以上を目安とする。

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

3) Tenofovir DF併用療法を長期に行うと、腎機能の悪化や病的骨折を起こす可能性があることから、注意を要する。

平成26年Entecavir単剤投与中B型慢性肝炎患者に対する 核酸アナログ製剤治療ガイドライン

Entecavir治療		治療戦略
HBV DNA量	VBT ²⁾	
< 2.1 Log copies/mL持続 ¹⁾	–	原則Entecavir の継続投与
≥ 2.1 Log copies/mL	なし	3年以上経過しても ≥ 2.1 Log copies/mL の症例は Tenofovir DFに切り替えも可
	あり	Entecavir耐性が存在する場合は Lamivudine + Tenofovir DF併用療法 あるいはEntecavir + Tenofovir DFを併用投与する。

1) 持続期間は、6ヵ月以上を目安とする。

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

Tenofovir DFの使用に際して [補足]

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

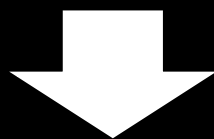
Tenofovir DFはAdefovirと同様で、尿細管障害に引き続いて糸球体障害、骨軟化症を起こす場合がある。

中程度以上の腎機能障害 ($eGFR < 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$) の場合は、Tenofovir DFの投与は推奨されない。Tenofovir DF 使用中は3～6ヵ月毎に血清リン値、 $eGFR$ の測定を行い、Adefovirに準じて減量を行う。

Tenofovir DFを投与してもHBV DNA量が4 Log copies/mLを切らない場合、Entecavirを併用することも選択肢となる。

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

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



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

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策

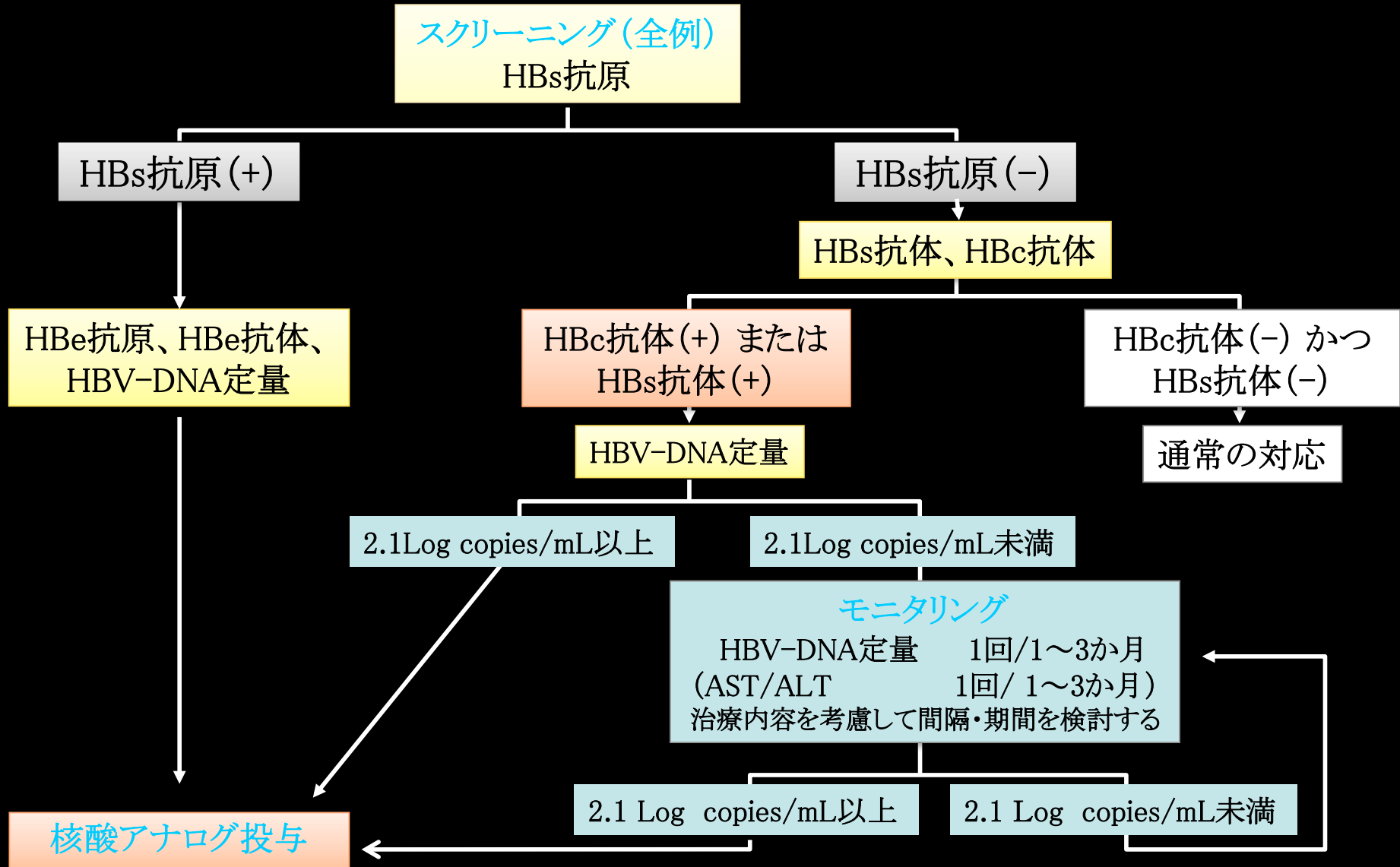
[補足]

1. HBV DNA量が低値・ALT値が正常であっても免疫抑制剤や抗がん剤投与時にはHBV DNA量が上昇して重度の肝障害を来すことがあるため
注意が必要である。

1. HBs抗原陰性例でも、HBc抗体、あるいはHBs抗体陽性例に免疫抑制剤や抗がん剤投与中、あるいは投与終了後にHBV DNA量が上昇して重度の肝障害を来すことがあるため、経時的にHBV DNA量を測定し、HBV DNAが陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用する。

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

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(2013年9月改訂版)



難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班
肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班

平成26年C型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドラインの基本指針

C型慢性肝炎・肝硬変は肝機能値持続異常や高齢化に伴い肝細胞がんの発生頻度が上昇することから、ウイルス排除が可能な症例はできるかぎり早期に治療を開始すべきである。

Genotype、SNPs (*IL28B*)、ウイルスの変異 (ISDR, Core70, IRRDR)、および薬剤耐性等により治療効果が異なることから、治療前に治療効果に関与する因子を十分検討して治療法を決定する事が望ましい。

DAA製剤は治療前から薬剤耐性関連ウイルスが一定頻度で存在し、さらに治療後にも新たな薬剤耐性ウイルスが出現し治療が無効となることがあることに留意する必要がある。

治療法は今後も毎年新たな治療薬が開発されていることから、治療法の進歩に注視する必要がある。

平成26年C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
<u>高ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN + Ribavirin (24週間) + Simeprevir (12週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (24週間) IFN β : Feron + Ribavirin : Rebetol (24週間)
<u>低ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24~48週間)

- Genotype 1高ウイルス量症例には、TVR・Peg-IFN・RBV併用も使用可能(ただし安全性、有効性を考慮し、TVRの投与量は原則1500mg(3-0-3)とし体重、年齢により増減する)。
- Genotype 1, 2(高ウイルス量)ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を考慮する。
IFN不適格(未治療)症例では、IFN freeの次世代治療まで待つことも選択肢のひとつなる。
- Genotype 2低ウイルス量症例のIFN単独治療においては、2週以内にHCV RNAが陰性化する症例では、8~16週に短縮することも可能である。

平成26年C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-1 (IFN単独またはPeg-IFN/RBV再燃例)

	Genotype 1	Genotype 2
<u>高ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN + Ribavirin (24週間) + Simeprevir (12週間)	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (36週間)
<u>低ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満		Peg-IFN α 2a + Ribavirin (36週間) IFN β + Ribavirin (36週間)

Genotype 1前治療無効例では、安全性の面からSimeprevir 3剤併用療法を第一選択とするが、Telaprevir 3剤併用療法への安全性が高いと考えられる症例では、選択することも可能である。その場合、Telapevirの投与量は1500mgを基本とし適宜増減する。

平成26年IFN不適格/不耐容例/前治療無効例
Genotype 1 におけるC型慢性肝炎に対する治療ガイドライン

		Genotype 1
IFN不適格 /不耐容例	高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Daclatasvir + Asunaprevir (24週間)
	低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	
前治療無効例	Null Responder	Daclatasvir + Asunaprevir (24週間)
	Partial Responder	Peg-IFN + Ribavirin (24週間) + Simeprevir (12週間)

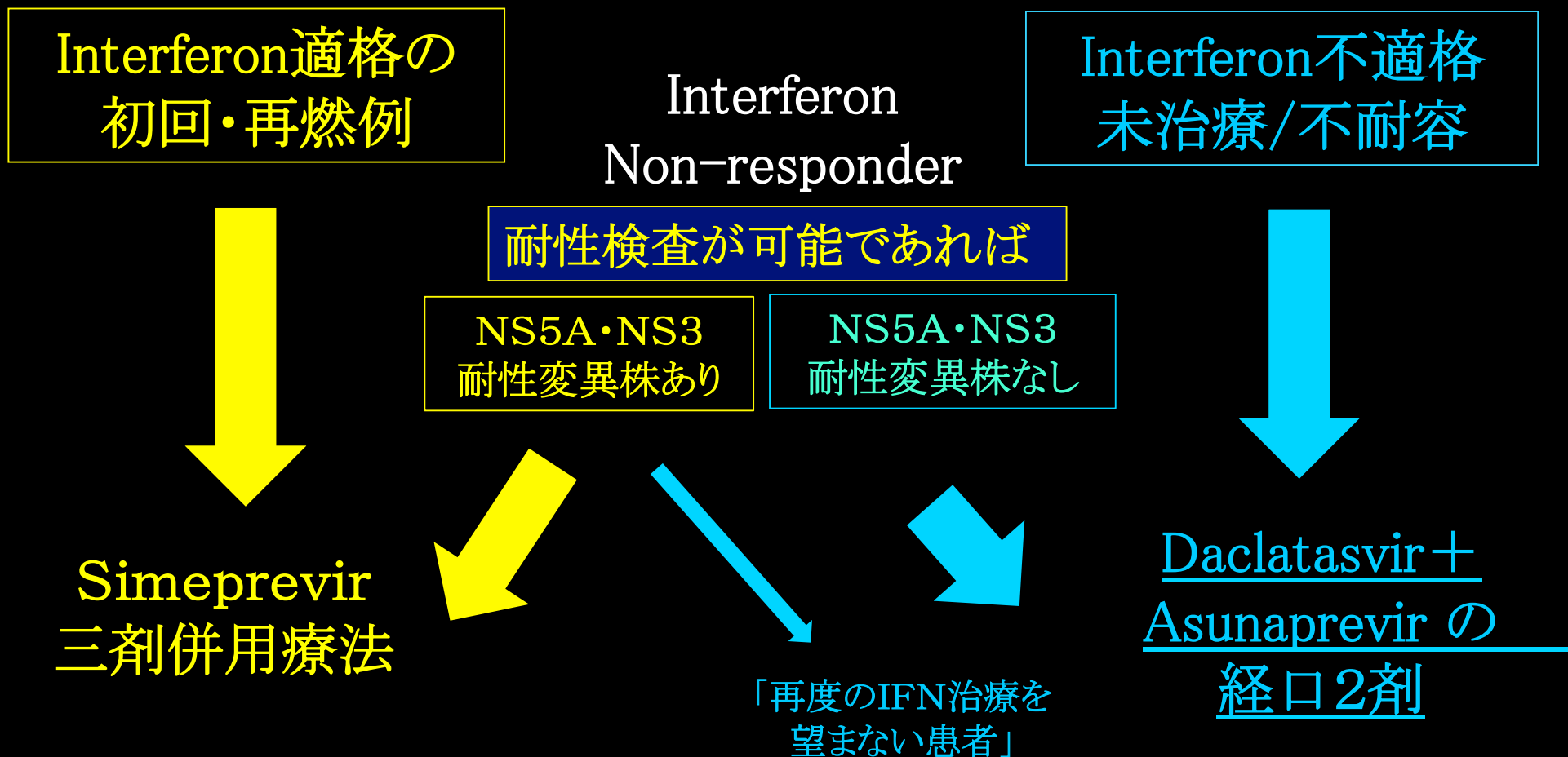
- 前治療無効例では治療前にNS5A・NS3領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましい。
- Daclatasvir + Asunaprevir投与期間中、肝機能(ALT/AST)の上昇する症例が存在することから、投与期間中は肝機能のモニタリングを定期的に行うこと。ALT(GPT)が基準値上限の5倍以上に上昇した場合は治療の投与中止も含め治療法を再検討する。10倍以上に上昇した場合には、投与を中止する。
- ウイルス学的breakthrough (投与中に血中HCV RNA量が最低値から1 Log IU/mLを超えて増加)が発現した場合は、Daclatasvir + Asunaprevirの投与中止を考慮する。
- Daclatasvir + Asunaprevirは内服剤であるため投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服薬コンプライアンスを十分指導する。
- Genotype 1a型に対するDaclatasvir + Asunaprevirの治療効果は限定的である(22%;2/9)。

平成26年C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-2 (IFN単独またはPeg-IFN/RBV無効例)

Genotype 1、前治療無効例では、Daclatasvir＋Asunaprevir（24週間）を考慮する。ただし治療前にNS5A（L31M/V, Y93H）・NS3(D168)領域の耐性ウイルスが存在する症例では著効率が低下する可能性が高いことから、Simeprevir 3剤併用療法も考慮する。

認容性の観点から、うつ症状・うつ病などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現リスクの高い症例に対しては、Daclatasvir＋Asunaprevir（24週間）を考慮するが、IFN β ＋Ribavirin併用療法も選択可能である。

インターフェロン治療と経口剤治療の選択肢 (改訂 2014年9月)



平成26年C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-3

進展予防(発癌予防)の治療

1. プロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法およびRibavirin併用療法の非適応例あるいはRibavirin併用療法で無反応例の中で発癌リスクの高い症例(50歳以上F2以上)では、IFNの副作用の素因を考慮し、発癌予防目的のIFNの長期投与が選択肢となる。なお、IFN α 製剤は300万単位/日を3回/週を原則とし、在宅自己注射(Peg製剤を除く)も可能である。またPeg-IFN α 2a製剤を使用する場合は90 μ g/日を1回/1~2週を使用する。
2. IFN非適応例およびIFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は肝庇護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
3. 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値は stage 1(F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2-3(F2-F3)では、極力正常値ALT \leq 30 IU/Lにcontrolする。

平成26年肝炎の治癒および発癌抑制を目指した 血清ALT値正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

ALT値 \ 血小板数	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$
	$\leq 30 \text{ IU/L}$	2～4ヵ月毎に血清ALT値フォロー。 ALT値異常を呈した時点で完治の可能性、 発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮*。
31～40 IU/L	慢性肝炎治療に準じる。	慢性肝炎治療に準じる。

※ PNALTであっても高齢化とともに発がんリスクが高くなることから年齢を考慮して治療を決定することが望ましい(IFN freeの次世代治療を待つ場合も、高齢者では発癌リスク高くなることに留意する必要がある)。

平成26年C型慢性肝炎に対する治療の中止基準

1. Peg-IFN α + Ribavirin + Protease Inhibitor 3剤併用療法の場合

治療開始12週後にHCV RNAが陰性化しない症例は治療を中止する。また、治療期間中にHCV RNAがbreakthrough (2回連続してHCV RNAの最低値から2 Log IU/mLを超えて増加)した場合は治療を中止する。

2. Peg-IFN α または β + Ribavirin 2剤併用療法の場合

Peg-IFN α または β + Ribavirin 2剤併用療法を行っても投与開始12週後にHCV RNA量が開始時に比し2 Log IU/mL以上低下がなくHCV RNAが陽性 (Real time PCR法) で、36週までに陰性化がなく、かつALT・AST値が正常化しない症例は36週で治癒目的の治療は中止する。しかし、投与開始12週後にHCV RNA量が開始時に比し2 Log IU/mL以上低下し、ALT値が正常化した症例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を期待する。

3. IFN単独投与の場合

進展予防 (発癌予防) の治療で、IFN製剤投与開始6ヵ月以内にALT値 and/or AFP値の有意な改善がみられない場合は発癌抑制効果が期待できないため治療を中止する。

平成26年ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-1

A) C型代償性肝硬変

経口2剤 (Daclatasvir + Asunaprevir 24週間)

1. IFN不適格/不耐容、前治療無効例に対して経口2剤 (Daclatasvir + Asunaprevir 24週間) の治療が推奨される。この際、NS5A領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましい。

治療目的のIFN療法

1. C型代償性肝硬変に対するDaclatasvir + Asunaprevir 24週間が適応外の場合は、治療率を考慮して、副作用に注意しながらPeg-IFN α + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
2. Genotype 1かつ高ウイルス量のC型代償性肝硬変症例へのPeg-IFN α + Ribavirin併用療法の投与期間延長(72週間投与)の基準として、投与開始12週後にHCV RNA量が開始時に比し2 Log IU/mL以上低下するが、HCV RNAが陽性(Real time PCR法)で36週までに陰性化した症例ではプラス24週(トータル72週間)に投与期間を延長する。
3. Genotype 1かつ高ウイルス量症例以外で、投与前にうつ病・うつ状態やHb値低下などの副作用の出現が予測される症例に対しては、IFN (IFN β : FeronあるいはIFN α : Sumiferon) 療法を選択することが望ましい(なお、IFN α 自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射も可能である)。

肝硬変に対するガイドライン補足

1. Peg-IFN α + Ribavirin併用療法が行えないC型代償性肝硬変に対するIFNの単独療法について、HCV RNAが12週以内に陰性化した症例はその後慢性肝炎同様48～72週間の長期投与が望ましい。
2. C型代償性肝硬変に対するIFN投与 (Ribavirin併用療法を含む) で12週以上経過してもHCV RNAが陰性化しない症例は、発癌予防を目指した3MU/日、週3回投与の長期投与を行うが、投与開始6ヵ月以内にALT値 and/or AFP値の有意な改善がみられない場合は発癌抑制効果が期待できないため、治療を中止する。
3. 血小板値が5万以下のC型肝炎硬変では、IFNの治療効果を十分検討の上、脾摘手術あるいは脾動脈塞栓術を施行後IFN (Ribavirin併用を含む) 治療を行うことが可能である。

平成26年ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-2

B) B型肝炎硬変

治癒目的の核酸アナログ治療

1. HBV DNA量が2.1 Log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が31 IU/L未満でも核酸アナログ製剤の治療対象となる。
2. B型肝炎硬変(代償性・非代償性)症例への初回核酸アナログ製剤は EntecavirまたはTenofovir DFを、一方、LamivudineまたはEntecavir耐性株出現例では Lamivudine + Tenofovir DFまたは Entecavir + Tenofovir DF併用療法とする。
3. B型肝炎硬変(代償性・非代償性)症例への核酸アナログ投与は、HBs抗原が陰性化するまで長期投与する。

C) 発癌予防および肝癌再発予防目的の治療

1. C型肝炎硬変で治癒目的のIFN治療が無効であった症例にはALT値、AFP値の低下を目指しIFN (IFN α : Sumiferon) の少量長期療法を行う (IFN自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する)。または、ALT値改善を目指しSNMC、UDCAなどの肝庇護療法を行う。
2. B型肝炎硬変および肝細胞癌治癒後の症例でHBV DNA量 2.1 Log copies/mL以上を示す例では核酸アナログ製剤でHBV DNA量を低下させ再発予防を目指す。
3. 肝硬変症例には血清アルブミン値を考慮して分岐鎖アミノ酸製剤 (Livact) を使用して発癌抑制を目指す。