



B 型肝炎治療ガイドライン

(第 4 版・簡易版)

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

1. HBV 持続感染者の自然経過

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、主に下記の 4 期に分類される。HBV 持続感染者の治療に当たっては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。

① 免疫寛容期 immune tolerance phase

乳幼児期における感染後長期間持続。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（無症候性キャリア）。

② 免疫応答期 immune clearance phase

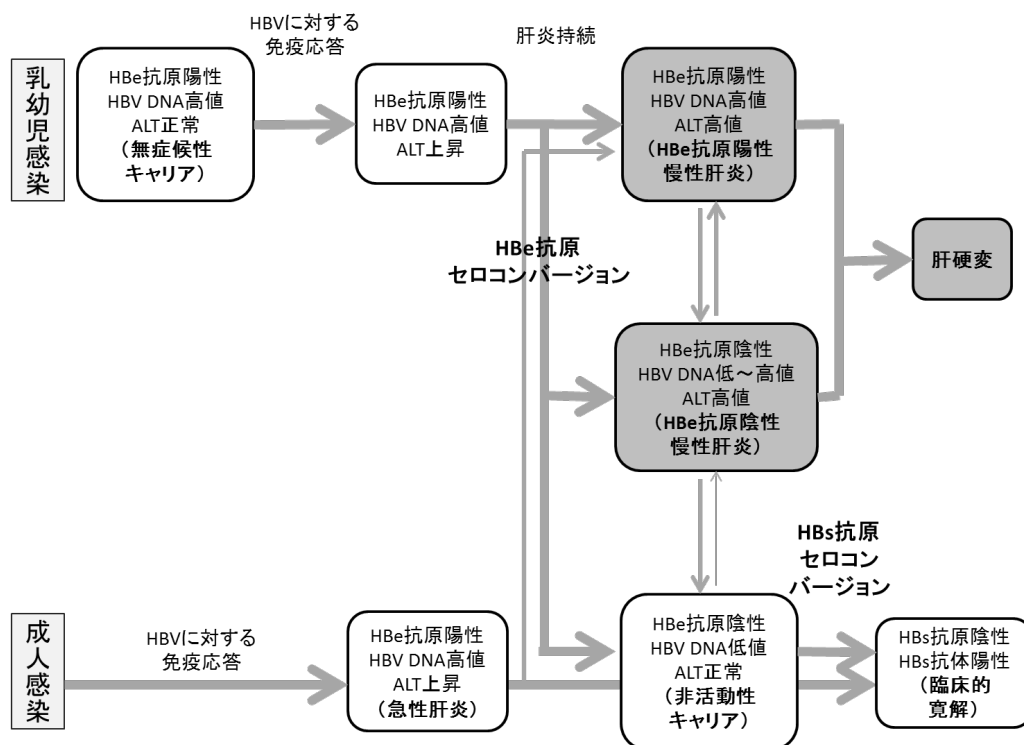
成人に達すると HBV に対する免疫応答が活発となる。HBe 抗原の消失・HBe 抗体の出現（HBe 抗原セロコンバージョン）に伴って HBV DNA の増殖が抑制されると肝炎は鎮静化する。しかし肝炎が持続して HBe 抗原陽性の状態が長期間続くと肝病変が進展する（HBe 抗原陽性慢性肝炎）。

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する（非活動性キャリア）。しかし 10～20%の症例では 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）。

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 抗体が出現して臨床的寛解に至る。



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。

2. 治療目標

- 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症の抑止、およびそれによる生命予後ならびに QOL の改善である。
- 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。

長期目標	HBs 抗原消失	
短期目標	慢性肝炎	肝硬変
ALT	持続正常 ^{*1}	持続正常 ^{*1}
HBe 抗原	陰性 ^{*2}	陰性 ^{*2}
HBV DNA 量 ^{*3}		
on-treatment (核酸アナログ継続治療例)	陰性	陰性
off-treatment (IFN 終了例/核酸アナログ中止例) ^{*4}	2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満	— ^{*5}

*1 30 U/L 以下を「正常」とする。

*2 HBe 抗原陽性例では HBe 抗原陰性化、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。

- HBs 抗原消失に至るまでの抗ウイルス治療の短期目標は、
 - 1) ALT 持続正常化 (30 U/L 以下)、
 - 2) HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性
(HBe 抗原陽性例では HBe 抗原セロコンバージョン、HBe 抗原陰性例では HBe 抗体陽性状態の持続)、
 - 3) HBV DNA 増殖抑制
 の 3 項目である。
- 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。
- HBV DNA 量の目標は、治療薬剤により異なり、また慢性肝炎と肝硬変で異なる。
 - 1) 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、高感度

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治療の中止は推奨されない。

HBV DNA 陰性化後は、HB コア関連抗原の陰性化が目標となりうる。

2) 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していく上での指標となる。

3. 治療薬の選択

- Peg-IFN と核酸アナログ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。
- Peg-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。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。

<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)⁶⁾、アジア太平洋肝臓学会 (APASL)⁷⁾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。

- 一方、核酸アナログ製剤は強力な HBV DNA 増殖抑制作用を有し、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。現在第一選択薬となっている ETV、TDF や TAF は耐性変異出現率が極めて低い。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、さら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。
- B 型肝炎症例の治療に当たっては、B 型肝炎の自然経過、及び 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。

4. 治療対象

- B 型慢性肝炎の治療対象を選択する上で最も重要な基準は以下の 3 項目である。

①組織学的進展度

②ALT 値

③HBV DNA 量

- 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。

＜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

- 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。
- HBe 抗原陽性の無症候性キャリア、および HBe 抗原陰性の非活動性キャリアは治療適応がない。HBe 抗原陽性慢性肝炎の 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。

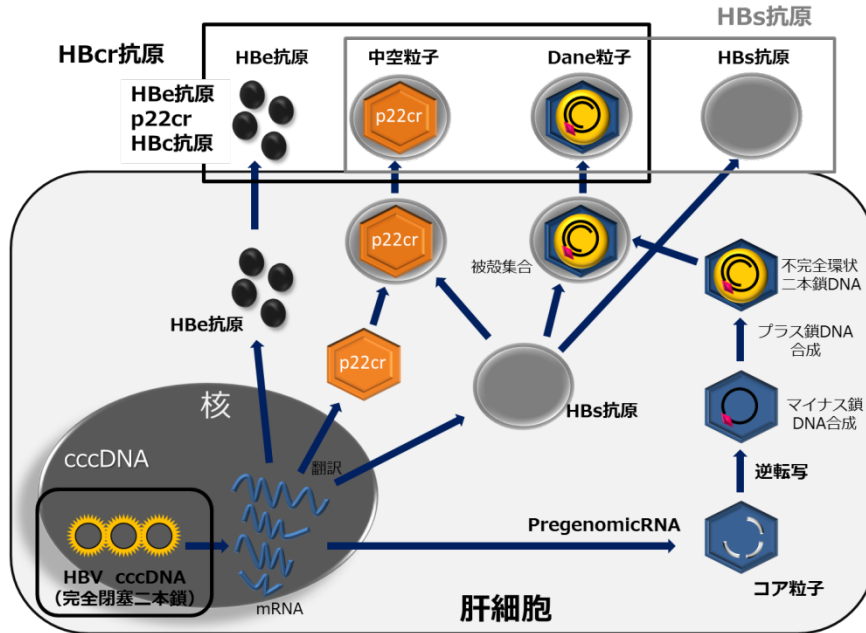
- HBe 抗原陰性の非活動性キャリアは、1 年以上の観察期間のうち 3 回以上の血液検査において
HBe 抗原陰性
ALT 値 30 U/l 以下
HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満
の 3 条件すべてを満たす症例と定義される。
- 治療対象とならない場合でも、ALT が軽度あるいは間欠的に上昇する症例、40 歳以上で HBV DNA 量が多い症例、血小板数 15 万未満の症例、肝細胞癌の家族歴のある症例、画像所見で線維化進展が疑われる症例は発癌リスクが高いため、オプション検査として肝生検あるいは非侵襲的方法による肝線維化評価を施行することが望ましい。
- 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。
- 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。
- 慢性肝炎からの HBs 抗原消失例でも肝細胞癌発癌のリスクがあることを認識するべきである。
- 肝硬変では HBV DNA が陽性であれば、HBe 抗原、ALT 値、HBV DNA 量に関わらず治療対象とする。

5. HBV マーカーの臨床的意義

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 (A2/Ae)	わが国において若年者間での水平感染に關与する急性肝炎後キャリア化しやすい
	アジア型・アフリカ型 (A1/Aa)	
B	アジア型 (Ba)	日本型 Bj は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非常に低い。プレコア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
	日本型 (B1/Bj)	
C	東南アジア (Cs)	肝細胞癌の発症リスクが高く、従来型 IFN 治療に対して治療抵抗性である
	東アジア (Ce)	

- 臨床において HBV DNA 量を測定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。
- 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。

- 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。

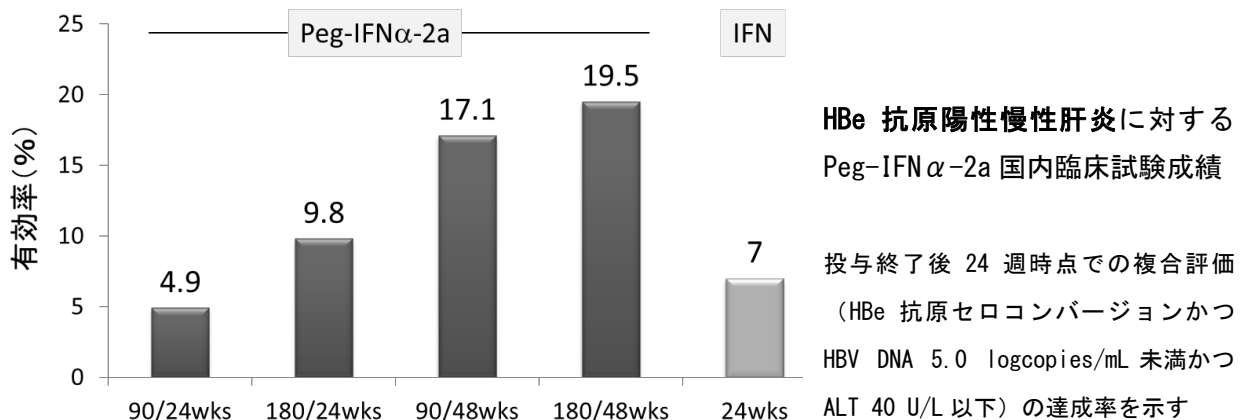


6. 治療薬（1）—IFN

(1) 従来型 IFN

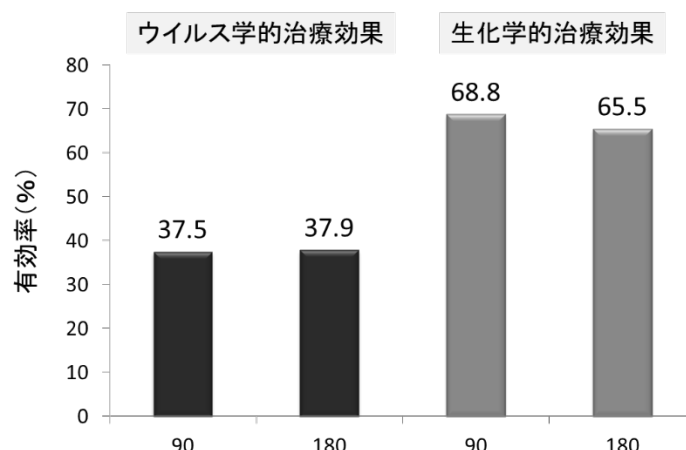
- HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎に対する IFN 治療では、無治療と比較し、HBe 抗原の陰性化率、HBe 抗原セロコンバージョン率、HBV DNA 陰性化率、ALT 正常化率が有意に高い。

(2) Peg-IFN α -2a : 国内臨床試験の結果



HBe 抗原陰性慢性肝炎に対する Peg-IFN α -2a 国内臨床試験成績

投与終了後 24 週時点でのウイルス学的治療効果 (HBV DNA 5.0 logcopies/mL 未満) および生化学的治療効果 (ALT 40 U/L 以下) の達成率を示す



(3) 核酸アナログ製剤を同時併用すべきか

- 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。

(4) 治療効果を規定する因子

- 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。
- 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 治療前に治療反応例を予測する方法は確立されていない。
- Peg-IFN α 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。

<HBe 陽性慢性肝炎例に対する Peg-IFN 治療効果関連因子の報告>

報告者	Liaw	Lau	Buster	Jansen	Sonneveld	林
投与方法	α -2a 90/180	α -2a 180± LAM*1 100	α -2a 180 α -2b 100	α -2b 100± LAM*1 100	α -2a/ α -2b ±LAM*1 100	α -2a 90/180
投与期間	24/48 週	48 週	α -2a : 48 週 α -2b : 52 週	52 週	32~104 週	24/48 週
年齢	NS		高齢	NS	高齢	若齢 *2
性	NS		女性	NS	NS	女性 *2
ALT	高値 *2	NS	高値	高値	NS	NS
HBV DNA 量	低値	低値	低値	低値	低値	NS
ゲノタイプ	NS	NS	A (vs D)	A (vs D)	A (vs D)	

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

<HBe 陰性慢性肝炎例に対する Peg-IFN 治療効果関連因子の報告>

報告者	Bonino	Rijckborst	Moucari	Marcellin	林
投与方法	α -2a 180 ±LAM*1 100	α -2a 180± RBV*2 1000/1200	α -2a 180	α -2a 180± LAM*1 100	α -2a 90/180
投与期間	48 週	48 週	48 週	48 週	24/48 週
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
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 RBV: リバビリリン

7. 治療薬（2）－核酸アナログ製剤

（1）製剤の選択

- 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。
- ADV 投与例では TDF または TAF への変更が必要である。（ADV は 2022 年 5 月販売中止）
- ETV、TDF、TAF の核酸アナログ製剤未使用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。

<TDF 国内第 3 相試験の成績(核酸アナログ未治療例)>

	TDF (n=109)	ETV (n=56)
治療開始時		
HBV DNA (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%)
治療開始後 48 週時		
平均 HBV DNA 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 (9%)	2 (7%)

- 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。
- ADV、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。
- TAF は腎機能障害や骨密度低下が少ない。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。
- クレアチニークリアランスが 15 mL/分未満に低下した場合は、TAF の投与中止を考慮する。
- TDF は胎児への安全性が比較的高い。

＜TAF 国際共同第 3 相試験における TAF の有効性(48 週時点)＞

HBe 抗原陰性例

		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	

HBe 抗原陽性例

		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

(2) 核酸アナログ耐性ウイルスへの対応

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

＜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

(3) 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

- 核酸アナログ薬中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを主治医、患者共に十分理解している。
- 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
- 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくい症例である。

核酸アナログ治療における必要条件

- 核酸アナログ薬投与開始後 2 年以上経過
- 中止時、血中 HBV DNA (リアルタイム PCR 法) が検出感度以下
- 中止時、血中 HBe 抗原が陰性

<核酸アナログ中止後の再燃リスク>

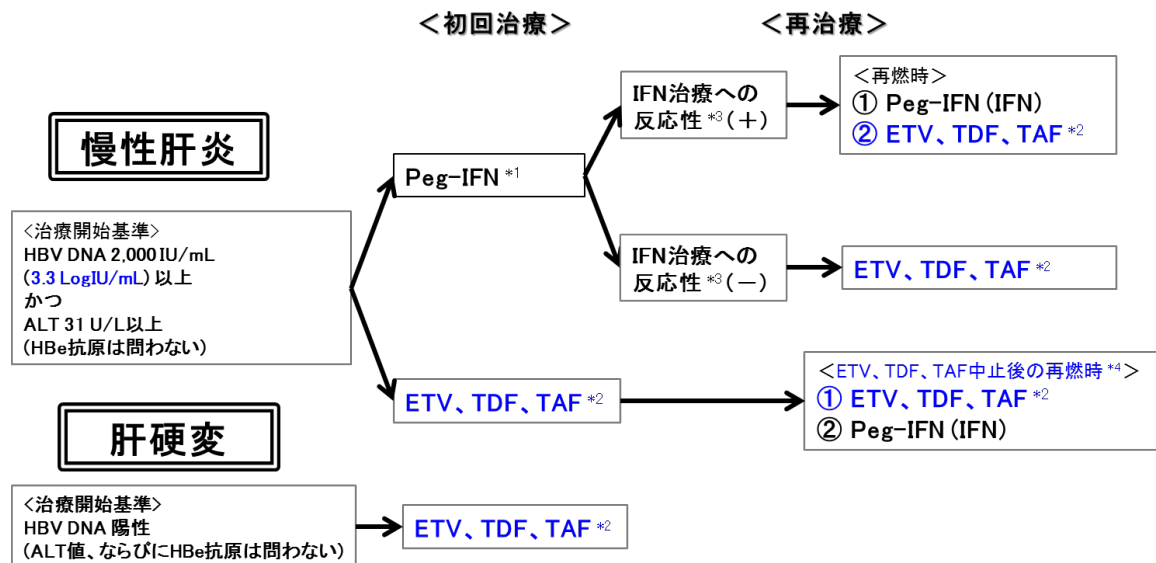
中止時 HBs 抗原量 (IU/ml)	スコア	中止時 HB コア関連抗原量 (U/ml)	スコア
1.9 log (80) 未満	0	3.0 log 未満	0
1.9 log (80) 以上 2.9 log (800) 未満	1	3.0 log 以上 4.0 log 未満	1
2.9 log (800) IU/ml 以上	2	4.0 log 以上	2

再燃リスク	総スコア	予測成功率	評価
低リスク群	0	80～90%	中止を考慮しても良い群。 ただし、低リスク群でも肝炎再燃症例が存在するため、再燃に対する注意は必須である。
中リスク群	1～2	約 50%	状況によって中止を考慮しても良い群。 この群では、中止の条件や方法を今後さらに検討する必要がある。
高リスク群	3～4	10～20%	治療の継続が推奨される群。 ただし、35 歳未満では中止成功率が比較的高く 30～40%である。

(4) Sequential 療法 (switch-to strategy)

- 核酸アナログ中止あるいは sequential 療法終了後、ALT 80 U/l 以上または HBV DNA 5.8 log copies/ml 以上の上昇を認めた場合には、最終的に非活動性キャリアに移行する可能性は低く、再治療を考慮すべきである。

8. 慢性肝炎・肝硬変に対する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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 黄疸を伴う急性増悪を来した症例では LAM が推奨される。
- 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。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。
- 肝硬変では、代償性・非代償性に関わらず、初回治療より核酸アナログが第一選択薬となる。

＜治療効果による核酸アナログの選択＞

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*3 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*4 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*5 *6
ETV+TDF or ETV+TAF 併用*5 *6 or TAF*7 単独

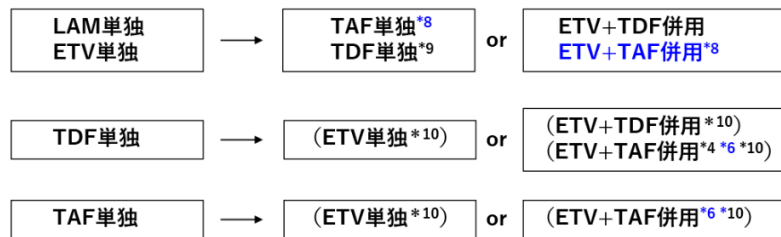
LAM+TDF 併用
ETV+TDF 併用 → そのまま治療継続 or (ETV+TAF 併用*5 *6) or TAF*7 単独

(治療継続、あるいは安全性の観点から薬剤変更)

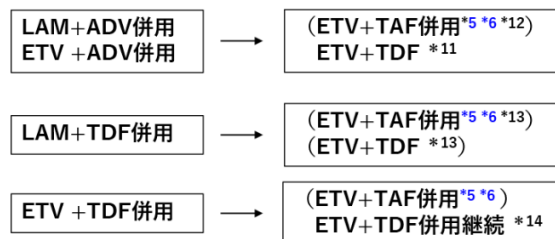
B. 治療効果不良（HBV DNA陽性）例*2

<現在の治療>

<推奨される治療>



（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。

- 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。
- 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、あるいは TAF への変更が推奨される。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。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。
- 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。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。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。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、ETV+TDF 併用、ETV+TAF 併用も選択肢となる。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。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。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。
- 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、ETV+TAF 併用を推奨する。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。

LAM+TDF 併用では、ETV+TDF 併用と ETV+TAF 併用が選択肢となる。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 ETV+TAF 併用療法が推奨される。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。

9. 抗ウイルス治療による発癌抑止効果

- IFN 治療が発癌を抑止することがメタ解析により示されている。
- しかし IFN の発癌抑止に関する論文は、発癌率、肝硬変の比率などの臨床背景が多様で、治療プロトコールも様々であり、抗ウイルス効果別の発癌抑止効果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。
- LAM および ETV 治療は、発癌を抑止する
- 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。

10. その他の病態への対応

(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、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

(2) 急性肝不全

- 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
- 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。

11. HBV 再活性化

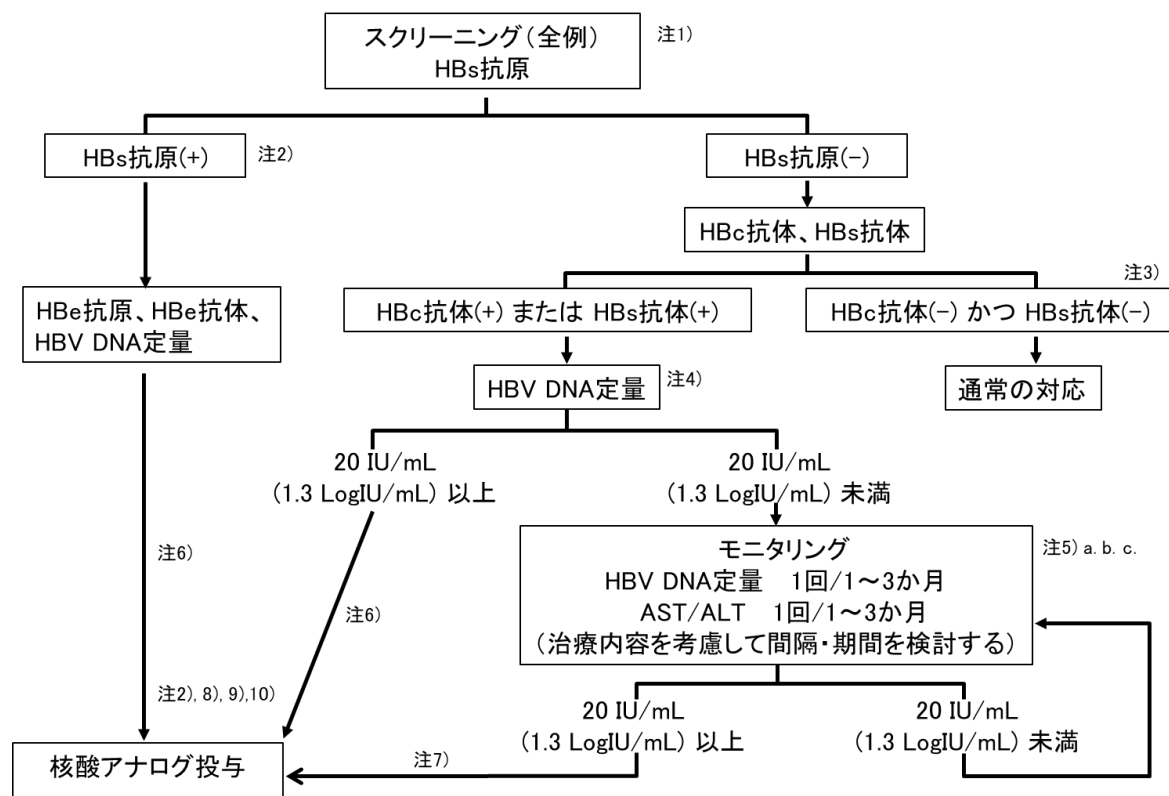
- HBV 感染患者において免疫抑制・化学療法により HBV が再増殖することを HBV 再活性化と称する。

- 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。

（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。
- リツキシマブを含むような強力な免疫抑制・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、既往感染者でも注意が必要である。

＜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＞



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)

- 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。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。

11. HIV 重複感染

- CD4 数（正常は 800～1200/ μ L）が大きく低下している症例に ART を導入した場合、細胞性免疫の回復による肝炎の増悪が起こることがある。
- ART を行う際には抗 HIV 薬による薬物性肝障害に注意する。
- 抗 HBV 薬を含んだ ART を導入する前に、抗 HBV 作用のある薬の投与歴がないかどうかを確認する。
- 抗 HBV 薬を含んだ ART を導入する前に、肝予備能を評価する必要がある。
- 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 種類から選んでキッドラッグとする。
- 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。
- 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。

<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
リルピビル/テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン	オデフシィ	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	シムツーザ	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/コビススタット/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

1 2. 肝移植に伴うマネジメント

- B型肝炎硬変においては、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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

1 3. 小児 B 型慢性肝炎

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

1 4. 母子感染予防としての核酸アナログ製剤治療

- 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。

- 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。