

改訂にあたって

平成22年度の「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」より得られた結果を解析し、B型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドラインを作成した。

B型慢性肝炎に対する今年度のガイドラインは、35歳未満ではIFN単独治療あるいは核酸アナログ・IFNのsequential療法を基本とし、35歳以上ではエンテカビルを中心に核酸アナログ製剤を投与することで、最終的にHBs抗原陰性化を目指すこととした。また、Sequential療法では核酸アナログ製剤を十分に投与し、HBe抗原が陰性化(または陰性)後さらにHBV DNAの陰性化期間が1年以上経過し、Core関連抗原(HBcrAg)も4.0 Log U/mL以下の症例に対して行うことが望ましいとした。

B型肝炎硬変の治療に関しては、代償性・非代償性肝硬変の治療目的の初回核酸アナログ製剤をエンテカビルとし、HBs抗原陰性化が得られるまで長期投与することとした。

B型肝炎ではC型肝炎のような完全治癒が難しいこともあり、臨床的治癒を目指したガイドラインを作成した。本ガイドラインを、B型慢性肝炎、B型肝炎硬変に対する日々の診療にお役立ていただければ、幸いである。

HBV DNAは、B型肝炎治療において最も重要なマーカーの1つです

■HBV DNA量は、肝硬変、肝がんの発症リスクを強く反映する予測因子であることが分かっています。

図1 HBe抗原陰性、ALT値正常例からの肝細胞癌発症率 (REVEAL試験)

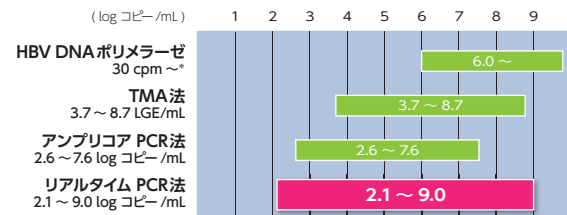
登録時のHBV DNA量 (copies/mL)	HBe抗原陰性、ALT値正常例 (n=2,966)		HBe抗原陰性、ALT値正常、肝硬変を伴わない症例 (n=2,925)	
	Multivariable-Adjusted HR (95% CI)*	P Value	Multivariable-Adjusted HR (95% CI)*	P Value
< 300 (検出限界未満)	1.0	< 0.001\$	1.0	< 0.001\$
300 - < 4 log ₁₀	1.3 (0.5-3.2)	0.55	1.4 (0.5-3.8)	0.56
4 log ₁₀ - < 5 log ₁₀	2.7 (1.2-6.3)	0.02	4.5 (1.8-11.4)	0.001
5 log ₁₀ - < 6 log ₁₀	7.2 (3.2-16.6)	< 0.001	11.3 (4.5-28.4)	< 0.001
≥ 6 log ₁₀	14.3 (6.2-32.8)	< 0.001	17.7 (6.8-46.3)	< 0.001

* Cox proportional hazard models were used. \$For trend. Chen C-J, et al. JAMA. 2006;295:65-73.

HBV DNA量が、4 log₁₀コピー/mL以上では、300 log₁₀コピー/mL未満に比べて、肝硬変、肝がんの発症率が高いことが、REVEAL試験によって認められています。これは、HBe抗原陰性、ALT値が正常、肝硬変を伴わない症例であっても、同様であることが分かっています。

■HBV DNA量の測定方法はより高感度のものへと進化しています。

図2 HBV DNA定量法の感度と測定範囲の比較



* HBV DNAポリメラーゼはウイルスDNA相当量に換算
三菱化学メディエンス 診断検査事業 Vol.08-10 N-02

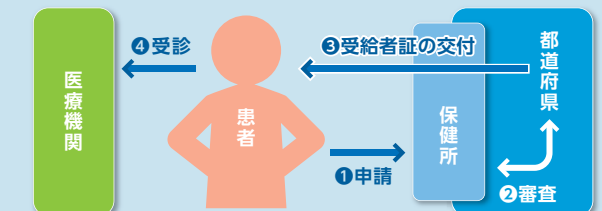
現在、2.1 log₁₀コピー/mLまで測定可能なリアルタイムPCR法が一般的に幅広く使用されています。また、B型慢性肝炎の患者さんに対する、HBV DNA量の測定は、保険で認められています(項目名: HBV-DNA定量・保険点数: 290点¹⁾)。HBV DNA量の測定は、B型肝炎の治療において、予後の予測や、治療効果を見るために非常に重要な指標であり、より高感度な測定法での測定が推奨されています。
1) 2011年4月現在

B型慢性肝疾患に対する医療費助成制度が改定

～2010年4月より自己負担限度額の変更や、核酸アナログ製剤治療が追加対象に～

B型慢性肝疾患に対する インターフェロン治療、 核酸アナログ製剤治療の 自己負担限度額		B型慢性肝疾患に対する 助成金の有効期限	
階層区分 (世帯の市町村税 [所得割] 課税年額)	自己負担限度額 (月額)	インターフェロン 治療 (B型慢性肝炎に対する)	1回受給
235,000円未満	10,000円	核酸アナログ製剤 治療 (B型肝炎、 B型肝炎硬変に対する)	1年ごとに 更新して 受給可能
235,000円以上	20,000円		

■受給交付までの流れ



※各都道府県によって異なる場合がございます。詳しくは、各都道府県の窓口へお問い合わせください。
厚生労働省 肝炎総合対策の推進「肝炎治療に対する医療費の助成」
(http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/080328_josei.html)

■Q&A

- Q1 助成対象となるのはどのような医療ですか?
●B型慢性肝炎に対して保険適用となっているインターフェロン治療、ならびにB型慢性肝疾患(B型肝炎、B型肝炎硬変)に対して保険適用となっている核酸アナログ製剤(現段階ではラミブジン、アデホビル、エンテカビル)が対象となります。
- Q2 血液検査や画像検査も助成対象となりますか?
●受給者証記載の有効期間における助成対象治療に関わる検査については、助成対象となります。
- Q3 検査のみで経過観察されている患者は助成対象となりますか?
●助成対象とはなりません。
- Q4 核酸アナログ製剤の投与中にインターフェロンを併用する場合はどのような取り扱いになりますか?
●インターフェロン治療、核酸アナログ製剤治療それぞれ単独で助成を受ける場合と同様の取り扱いになり、治療を開始する際に、各々の治療に係る申請手続・審査を経る必要があります(助成対象となる医療や期間についても、各々の治療を単独に実施する際と同様の取り扱いです)。
- Q5 核酸アナログ製剤治療について、同一受給者の更新回数に制限はありますか?
●制限は設けていません。
- 「肝炎治療特別促進事業に関する問答集(改訂版)」
(厚生労働省 健康局疾病対策課 肝炎対策推進室)

2011年 B型慢性肝炎・肝硬変の 治療ガイドライン*

監修: 虎の門病院 分院長 熊田 博光

※平成22年度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(肝炎分野)
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に関する研究
～総括・分担研究報告書より～

B型慢性肝炎・肝硬変治療の基本的な考え方

表 1 B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31 IU/Lで：
HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上
HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上
肝硬変では、3 log copies/mL以上

■35歳未満

HBV DNA量 HBe抗原	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①IFN長期投与(24-48週) ②エンテカビル	①IFN長期投与(24-48週) ②エンテカビル
e抗原陰性	①Sequential療法 (エンテカビル+IFN連続療法) ②エンテカビル	①経過観察またはエンテカビル ②IFN長期投与(24週)
	血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からエンテカビル	

■35歳以上

HBV DNA量 HBe抗原	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①エンテカビル ②Sequential療法 (エンテカビル+IFN連続療法)	①エンテカビル ②IFN長期投与(24-48週)
e抗原陰性	エンテカビル	①エンテカビル ②IFN長期投与(24-48週)

表 2 ラミブジン投与中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

HBV DNA量	治療法	
< 2.1 log copies/mL持続	原則エンテカビル 0.5mg/日に切り替え	
≥ 2.1 log copies/mL	*VBTなし	エンテカビル 0.5mg/日に切り替え可
	*VBTあり	アデホビル 10mg/日併用

*VBT:viral breakthrough

表 3 免疫抑制・化学療法により発症する
B型肝炎対策

- 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量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。
- HBs抗原が陰性例でも、HBc抗体、あるいはHBs抗体陽性例に免疫抑制剤や抗がん剤投与中、あるいは投与終了後にHBV DNA量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため経時的にHBV DNA量を測定し、HBV DNAが陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用することが望ましい。

（ 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。

補 足 B型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

- B型肝炎は、HBV genotypeにより治療効果が異なるため、genotypeを測定して治療法を決定する。特に、genotype A、Bは、35歳以上でもIFNの効果が高率であることから、可能なかぎりIFNを第一選択にすることが望ましい。
- IFNの投与期間は、24週間を原則とするが、有効症例(HBV DNA低下、ALT値正常化)は、48週間投与が望ましい。
- IFN在宅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。
- ラミブジン及びエンテカビル耐性株に対しては、ラミブジン+アデホビル併用療法を基本とする。しかし、ラミブジン+アデホビル併用療法を行って3年以上経過してもHBV DNAが4 log copies/mL以上でかつALT値 $\geq$ 31IU/Lの症例はエンテカビル+アデホビル併用療法も選択肢のひとつとなる。
- ラミブジン、アデホビル、エンテカビルのいずれの薬剤にも耐性株が出現した症例に対しては、エンテカビル+アデホビル併用療法あるいはテノホビルも選択肢のひとつとなる。
- Sequential療法を行う場合は、核酸アナログ治療でHBe抗原が陰性化(または陰性)症例で核酸アナログを十分投与し、HBV DNAの陰性化期間が1年以上経過し、Core関連抗原(HBcrAg)も4.0 Log U/mL以下の症例に行うのが望ましい。
- アデホビル併用療法を長期に行い、腎機能が悪化する症例では、アデホビルは隔日投与にする。
- 抗ウイルス療法は、ALT値が $\geq$ 31IU/Lの場合に考慮する。35歳以上でF2以上の進行例にはALT値 $<$ 31IU/Lでもウイルス増殖が持続する場合は抗ウイルス療法の対象となる。しかし、高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法(SNMC、UDCA等)で経過をみることも可能である。
- ラミブジン投与中でHBV DNAが陰性化が持続する場合は原則エンテカビルに切り替える。またエンテカビルに切り替える際はラミブジンの耐性変異がないことを確認することが望ましい。
- HIV合併症例は、エンテカビルの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるためエンテカビルは原則として使用すべきでない。従ってエンテカビル開始時にインフォームドコンセントを取得した上でHIV抗体の測定を行うことが望ましい。

表 4 ウイルス性肝硬変に対する
包括的治療のガイドライン

A) 治療目的のIFN療法(C型肝炎)

- 1b・高ウイルス量以外のC型代償性肝硬変に対するIFN療法(IFN β :フエロンあるいはIFN α :スミフェロン)は治療率も比較的高いことから年齢、血小板値と副作用の素因などを考慮して積極的に行うのが望ましい。
- 2.1b・高ウイルス量のC型代償性肝硬変に対するIFN療法(IFN α :スミフェロン)は治療率も低いことからIL28Bの遺伝子やISDR、Core領域 aa70の遺伝子変異を測定し、条件の良い症例を選択すべきである。

B) 治療目的の核酸アナログ治療(B型肝炎)

- 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エンテカビルを、一方、ラミブジンまたはエンテカビル耐性株出現例ではラミブジン+アデホビル併用療法とする。
- 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

- C型肝炎硬変で治療目的のIFN無効例にはALT、AFP値の低下を旨指しIFN(IFN α :スミフェロン)の少量長期療法を行う。または、ALT値改善を目指しSNMC、UDCAなどの肝庇護療法を行う。
- B型肝炎硬変および肝細胞癌治療後の症例でHBV DNA 4 log copies/mL以上を示す例では核酸アナログ製剤でHBV DNAを低下させ再発予防を目指す。
- 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(リーバクト)を使用して発癌抑制を目指す。