肝臓　54巻6号　402–472（2013）

＜特別寄稿＞

B型肝炎治療ガイドライン（第1.1版）

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会

索引用語：B型肝炎，ガイドライン，核酸アナログ，インターフェロン，エンテカビル

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会
朝比奈靖浩[1)]，泉　並木[2)]，桶谷　眞[3)]，熊田　博光[4)]，
黒崎　雅之[2)]，小池　和彦[5)※※]，鈴木　文孝[4)]，滝川　一[6)※]，
田中　篤[6)*]，田中　榮司[7)]，田中　靖人[8)]，坪内　博仁[9)]，
林　紀夫[10)]，平松　直樹[11)]，四柳　宏[12)]（五十音順）
1）東京医科歯科大学消化器内科・大学院肝臓病態制御学
2）武蔵野赤十字病院消化器科
3）鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学
4）虎の門病院肝臓センター
5）東京大学大学院医学系研究科消化器内科学
6）帝京大学医学部内科
7）信州大学医学部内科学講座2
8）名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学（ウイルス学）・肝疾患センター
9）鹿児島大学大学院医歯学総合研究科寄附講座HGF組織修復・再生医療学講座
10）関西労災病院
11）大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
12）東京大学大学院医学系研究科生体防御感染症学
*Corresponding author: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp
※委員長　※※特別委員

B 型肝炎治療ガイドライン（第 1.1 版）目次

1. 総説

1-1. B 型肝炎ウイルス……407

1-2. HBV 持続感染者の自然経過 ……407

1-3. 治療目標―何を目指すべきか？ ……408

1-4. 治療薬―どの薬剤を用いるべきか？ ……409

1-5. 治療対象―誰を治療すべきか？ ……412

1-5-1. 慢性肝炎―治療対象とならない症例は？ ……413

1-5-2. 非活動性キャリアの定義 ……413

1-5-3. 肝生検の適応 ……414

1-5-4. 慢性肝炎―治療対象とすべき症例は？ ……414

1-5-5. 肝硬変 ……414

1-5-6. 発癌リスクを踏まえた経過観察 ……415

2. HBV マーカーの臨床的意義

2-1. HBV ゲノタイプ ……416

2-2. HBV DNA 定量 ……417

2-3. HBs 抗原定量 ……418

2-4. HB コア関連抗原 ……421

3. 治療薬（1）―IFN

3-1. IFN の抗ウイルス作用 ……422

3-2. IFNα および IFNβ ……422

3-2-1. HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する治療効果 ……423

3-2-2. HBe 抗原陰性慢性肝炎に対する治療効果 ……423

3-3. Peg-IFNα-2a ……423

3-3-1. HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する治療効果 ……424
3-3-2. HBe 抗原陰性慢性肝炎に対する治療効果 ……424
3-4. B 型肝硬変に対する IFN 治療 ……425
3-5. 核酸アナログ製剤を同時併用すべきか ……425
3-6. 治療効果を規定する因子 ……426
3-6-1. HBV ゲノタイプ……426
3-6-2. HBs 抗原量 ……426
3-6-3. 年齢・線維化 ……426
3-6-4. *IL28B* 遺伝子 ……427
3-7. 副作用 ……428
4. 治療薬（2）―核酸アナログ製剤
4-1. ラミブジン ……429
4-2. アデホビル ……430
4-3. エンテカビル ……430
4-4. 核酸アナログ耐性ウイルスへの対応 ……431
4-4-1. ラミブジン耐性ウイルス ……431
4-4-2. アデホビル耐性ウイルス ……432
4-4-3. エンテカビル耐性ウイルス ……433
4-5. Drug-free へ向けて ……433
4-5-1. 核酸アナログ治療の中止 ……433
4-5-2. sequential 療法 ……434
4-5-3. 核酸アナログ中止あるいは sequential 療法終了後の再治療 ……434
5. 慢性肝炎・肝硬変への対応
5-1. 抗ウイルス療法の基本方針 ……435
5-1-1. 慢性肝炎（初回治療） ……435

5-1-2. 慢性肝炎（再治療） ……436
5-1-3. 肝硬変 ……436
5-2. HBe 抗原陽性慢性肝炎 ……437
5-2-1. 治療開始時期 ……437
5-2-2. 治療薬の選択 ……438
5-3. HBe 抗原陰性慢性肝炎 ……439
5-3-1. 治療開始時期 ……439
5-3-2. 治療薬の選択 ……439
5-4. 肝硬変 ……440
5-4-1. 代償性肝硬変 ……440
5-4-2. 非代償性肝硬変 ……441
5-5. 抗ウイルス治療による発癌抑止効果 ……441
5-5-1. IFN ……441
5-5-2. 核酸アナログ製剤 ……442
6. その他の病態への対応
6-1. 急性肝炎 ……443
6-2. 劇症肝炎 ……443
6-2-1. 診断・病態 ……443
6-2-2. 治療方針 ……444
6-2-3. 核酸アナログ ……444
6-2-4. IFN ……445
6-3. HBV 再活性化 ……445
6-3-1. 再活性化のリスク ……446
6-3-2. スクリーニング ……446
6-3-3. 基本的な再活性化対策 ……446

6-3-4. 肝移植 ……447
6-3-5. その他の臓器移植 ……447
6-3-6. 造血幹細胞移植 ……447
6-3-7. リツキシマブを含む化学療法 ……448
6-3-8. 通常の化学療法 ……448
6-3-9. リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法 ……448
6-3-10. 新規分子標的治療薬 ……449
6-4. HIV 重複感染 ……453
6-4-1. 疫学 ……453
6-4-2. 基本的原則 ……453
6-4-3. 治療上の問題点と対応 ……453

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[1]．本邦における 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[2)〜4)]．

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．

本邦では，1972 年に日本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[5]．

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 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 4 log copies/m*l* 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．

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[5]．

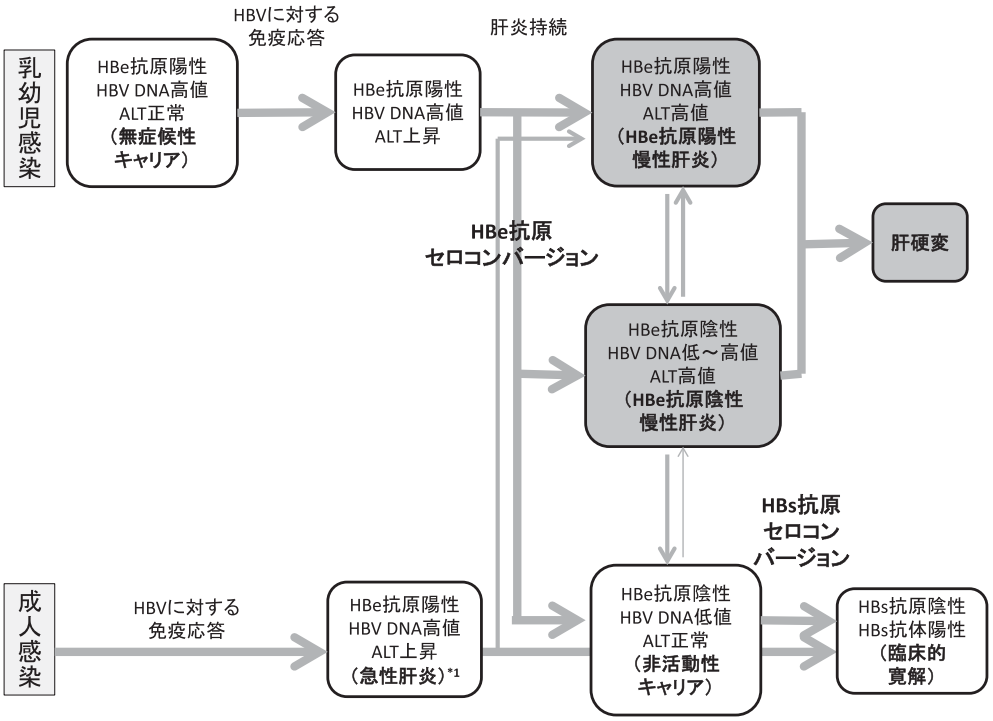


図 1　HBV 持続感染者の自然経過

1–3. 治療目標―何を目指すべきか？

HBV 持続感染者に対する抗ウイルス療法の治療目標は「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，免疫抑制剤などが誘因となる 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発症については明らかなリスク因子が存在し，抗ウイルス療法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療法の治療目標は，「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療法の長期目標を“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療法の短期目標は，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 抗原セロコンバージョン，HBe 抗原陰性例では HBe 抗原の持続陰性），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．従って治療中（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，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．

一方，off-treatment，すなわち IFN 治療終了後と核酸アナログ投与中止例では，drug free で活動性肝炎がなく，病状進展のリスクがない状態を目指す．したがって，治療終了後 24〜48 週時点で慢性肝炎では 4.0 log copies/m*l* 未満，肝硬変では HBV DNA 陰性を目標として設定する．

【Recommendation】

- **HBV 持続感染者に対する抗ウイルス療法の治療目標は，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，抗ウイルス療法の長期目標は HBs 抗原消失である．**
- **HBs 抗原消失に至るまでの抗ウイルス療法の短期目標は，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．**
- **核酸アナログ製剤治療中（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．**
- **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．**
- **IFN 治療終了後と核酸アナログ製剤投与中止後（off-treatment）においては，慢性肝炎では HBV DNA 4.0 log copies/ml 未満，肝硬変では HBV DNA 陰性を目標とする．**

表 1　抗ウイルス療法の目標

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*1	持続正常*1
HBe 抗原	陰性*2	陰性*2
HBV DNA*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	4 log copies/m*l* 未満	陰性*5

*1．30 U/*l* 以下を「正常」とする．
*2．HBe 抗原陽性例では HBe 抗原の陰性化，HBe 抗原陰性例では HBe 抗原陰性の持続．
*3．高感度 PCR（リアルタイム PCR）法を用いて測定する．
*4．抗ウイルス療法終了後，24 〜 48 週経過した時点で判定する．
*5．肝硬変の場合は核酸アナログを中止しない．

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 に本邦における抗ウイルス療法の経緯を示す．

IFN は期間を限定して投与することで持続的効果をめざす治療である．本邦において 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 カ月間に延長され，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，さらにペグ化された 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，現段階において本邦では 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）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，本邦では 2000 年から 2006 年にかけて，3 種類の核酸アナログ（ラミブジン，アデホビル，エンテカビル）が B 型肝炎に対して保険適用となった．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エンテカビルは，ラミブジンと比較して耐性変異出現率が極めて低く，各種治療前因子に関わらず高率に 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，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．

このように，Peg-IFN とエンテカビル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[6)～19)]・陰性例[13)20)～24)]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 増殖抑制率はエンテカビルの方が良好である（表 4・表 5）．また治療効果予測因子も Peg-IFN とエンテカビル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 とエンテカビル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** とエンテカビル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．
- **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** とエンテカビル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．

表 2　日本における抗ウイルス療法の経緯

1987 年	従来型インターフェロン（28 日間；HBe 抗原陽性のみ）
2002 年	従来型インターフェロン（6 カ月間；HBe 抗原陽性のみ）
2000 年	ラミブジン
2004 年	アデホビル
2006 年	エンテカビル
2011 年	ペグインターフェロン

表 3　Peg-IFN とエンテカビル：薬剤特性

	Peg-IFN	エンテカビル
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	3 年で約 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，および長期投与での 発癌の可能性が否定できない
妊娠中の投与	原則として不可*	原則として不可
非代償性肝硬変への投与	禁忌	可能
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

*ヨーロッパ肝臓学会（EASL）[25]，アジア太平洋肝臓学会（APASL）[26] 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．

表 4　Peg-IFN[6)～11)] とエンテカビル[12)～19)]：HBe 抗原陽性例における治療効果

	Peg-IFN	エンテカビル
短期目標		
HBV DNA 陰性化		
短期経過	14%[6)]	67 ～ 75%[12)13)]
長期経過	13%[9)～11)]	93 ～ 94%[13)14)]
HBe 抗原セロコンバージョン		
短期経過	24 ～ 36%[6)～8)]	16 ～ 21%[12)13)]
長期経過	37 ～ 60%[9)～11)]	34 ～ 44%[15)～17)]
ALT 正常化		
短期経過	37 ～ 52%[6)～8)]	68 ～ 81%[12)13)]
長期経過	47%[9)～11)]	87 ～ 95%[13)18)]
長期目標		
HBs 抗原陰性化		
短期経過	2.3 ～ 3.0%[6)～8)]	1.7%[12)]
長期経過（全体）	11%[9)]	0.6 ～ 5.1%[14)15)19)]
長期経過（治療反応例*）	30%[9)]	

Peg-IFN（Peg-IFNα-2a[6)～8)10)]，Peg-IFNα-2b[9)11)]）：
短期経過　治療終了後 24 週[6)～8)]
長期経過　治療終了後 3 年[9)]
*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% ではラミブジン追加治療が行われている）

エンテカビル：
短期経過　治療開始後 1 年[12)]
長期経過　治療開始後 2 年[18)19)]，3 年[15)～17)]，4 年[13)]，5 年[14)]

表 5　Peg-IFN[20)～22)] とエンテカビル[13)23)24)]：HBe 抗原陰性例における治療効果

	Peg-IFN	エンテカビル
短期目標		
HBV DNA 陰性化		
短期経過	19 ～ 20%[20)]	90 ～ 99%[13)23)]
長期経過	18 ～ 21%[21)22)]	100%[13)]
HBV DNA 低値		
短期経過（＜20,000 copies/ml）	43 ～ 44%[20)]	
長期経過（＜10,000 copies/ml）	25 ～ 28%[21)]	
ALT 正常化		
短期経過	59 ～ 60%[20)]	78 ～ 85%[13)23)]
長期経過	31%[21)]	91%[13)]
長期目標		
HBs 抗原陰性化		
短期経過	2.8 ～ 4.0%[20)]	0.3%[23)]
長期経過（全体）	8.7 ～ 12%[21)22)]	0%[13)]
長期経過（治療反応例*）	44%[21)]	

Peg-IFN（Peg-IFNα-2a[20)～22)]）：
短期経過　治療終了後 24 週[20)]
長期経過　治療終了後 3 年[21)]，5 年[22)]
*治療反応例：治療終了後 3 年で HBV DNA 陰性（全体の 15% の症例）.
エンテカビル：
短期経過　治療開始後 1 年[23)]
長期経過　治療開始後 4 年[13)]

表 6　Peg-IFN とエンテカビル：治療効果予測因子

	HBe 抗原陽性		HBe 抗原陰性	
	Peg-IFN	エンテカビル	Peg-IFN	エンテカビル
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関連因子であり，今まで公表された米国肝臓病学会（AASLD）[27)]，ヨーロッパ肝臓

学会（EASL）[25]，アジア太平洋肝臓学会（APASL）[26]の各ガイドライン，および本邦の厚生労働省研究班によるガイドライン[28]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 が 4 log copies/m*l* 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[29]．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】

- **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，①組織学的進展度，②ALT 値，および③HBV DNA 量である．**
- **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．**

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 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[4)30)～32)]，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．**
- **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．**

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[33]，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，本邦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[28]，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 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 4 log copies/m*l* 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[34]．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 4 log copies/m*l* 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[35]．

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 が 4.0 log copies/m*l* 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 における目標と，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 4.0 log copies/m*l* 未満と設定した．すなわち，off-treatment の目標が達成されることは，HBe 抗原陰性非活動性キャリアとなり，治療対象から外れることを意味する．

【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 4 log copies/ml 未満，の 3 条件すべてを満たす症例と定義される．**

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に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[2)36)37)]，血小板数 15 万未満の症例，肝細胞癌の家族歴のある症例[38)39)]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[40)～44)]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 α2 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[45)]．

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，抗ウイルス療法による治療対象となる．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 4.0 log copies/m*l* 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 4 log copies/ml 以上である．**
- **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．**
- **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．**

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ため，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，ALT 値，HBV DNA 量に関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 量に関わらず治療対象とする．**

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なかでも，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，Core Promoter 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り[46)~52)]，および HBVcccDNA が排除されても HBV ゲノムの組み込みにより肝細胞癌の発症リスクが残る[53)~55)]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．**
- **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．**

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)[25)]**	**EASL (2012)[26)]**	**APASL (2008)[27)]**	**厚労省 (2013)[28)]**
HBV DNA (log copies/m*l*)	≥5	≥4	≥5	≥4
ALT	①>2X ULN	①>1X ULN	①>2X ULN	≥31 U/*l*
	② 1-2X ULN >40 歳超 肝細胞癌家族歴 →肝生検	②<1X ULN →肝生検	②≤2X ULN >40 歳超 →肝生検	
HBe 抗原陰性慢性肝炎	**AASLD (2009)**	**EASL (2012)**	**APASL (2008)**	**厚労省 (2013)**
HBV DNA (log copies/m*l*)	≥4	≥4	≥4	≥4
ALT	①>2X ULN	①>1X ULN	①>2X ULN	≥31 U/*l*
	② 1-2X ULN >40 歳超 肝細胞癌家族歴 →肝生検	②<1X ULN →肝生検	②≤2X ULN >40 歳超 →肝生検	
肝硬変	**AASLD (2009)**	**EASL (2012)**	**APASL (2008)**	**厚労省 (2013)**
HBV DNA (log copies/m*l*)	≥4 (<4*1)	detectable	≥4	≥2.1
ALT	>1X ULN (>2X ULN*1)	normal	normal	normal

*1ALT >2x ULN であれば，HBV DNA が<4 log copies/m*l* であっても治療適応

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*	≧4.0 log copies/m*l*
肝硬変	—	陽性 （≧2.1 log copies/m*l*）

*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 4 log copies/m*l* 未満）は治療対象ではない．また，HBe 抗原陽性肝炎例の 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，HBe 抗原，HBV DNA を測定しながら 1 年間程度治療を待機することも選択肢である．ただし HBV DNA が陽性かつ線維化が進展した非活動性キャリア症例は治療対象となる．
*3ALT 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．

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．臨床においてさまざまな 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きわめて重要である，HBV ゲノタイプ・HBV DNA・HBs 抗原・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関わらず，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[56]．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．本邦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[57]．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）[58]．

HBV ゲノタイプ A は本邦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[59]．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本邦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[5]．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．日本型とよばれる 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，一部の北海道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非常に低い．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[60]．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 は肝細胞癌発症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 は肝細胞癌の発症リスクが高く, 予後不良である[61]. HBV ゲノタイプ C の肝細胞癌発症リスクは HBV ゲノタイプ Ba よりも高く, 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[62]. ヨーロッパからの報告では, 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[63].

【Recommendation】

- **HBV ゲノタイプ A は本邦において若年者間での水平感染に関与している. 急性肝炎後キャリア化しやすい.**
- **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非常に低いが, 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.**
- **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 治療に対して治療抵抗性であり, 予後不良である.**

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/Ce）	約 85% を占める
D	南ヨーロッパ, 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

2–2. HBV DNA 定量

HBV DNA 量は, 病態の把握や治療効果判定, breakthrough 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[64]. HBV DNA 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）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 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, 抗ウイルス療法の効果判定のみならず, viral breakthrough 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 定量の単位表記に留意すべきである. 本ガイドラインを含め, 日本では HBV DNA の単位として copies/m*l* が採用されているが, 国際的には IU（国際単位）/m*l* が採用されており, AASLD, EASL, APASL

のガイドラインでも IU/m*l* によって表記されている．表 10 に IU/m*l* と copies/m*l* 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/m*l* は，TaqMan 法（Roche）では 4.07 log copies/m*l*（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/m*l*（換算係数×3.41）となり，若干異なる値となってしまう．この点は今後の検討課題である．

【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．**

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/m*l* を換算すると？
		IU/mL	**（換算係数）**	copies/m*l*	log copies/m*l*	
TaqMan（Roche）	血清/血漿	20 ～ 1.7×10^8	⇒ **（×5.82）**	116 ～ 9.9×10^8	2.1 ～ 9.0	4.07 log copies/m*l*
AccuGene（Abbott）	血清/血漿	10 ～ 1.0×10^9	⇒ **（×3.41）**	34 ～ 3.4×10^9	1.53 ～ 9.5	3.83 log copies/m*l*

TaqMan と AccuGenet 法では単位換算係数（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．

2–3. HBs 抗原定量

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 covalently closed circular DNA（cccDNA）から産生される（図 2）．

従来，HBs 抗原の測定には定性法試薬が使用され，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[65)66)]．表 11 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）と HISCL（シスメックス社）が使用されている．それぞれの判定基準値及び測定範囲は表 11 に示す通りであり，IU/m*l* 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）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[67)]．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 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-IFNα-2a 単独またはラミブジン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[68)]．また，Peg-IFNα48 週治療において，12 週，24 週投与時の HBs 抗原値を測定することにより，投与終了 6 カ月後の HBe 抗原セロコンバージョン，かつ HBV DNA 陰性化（sustained viral response；SVR）が予測可能であったとの報告もみられる（図 3）[69)～72)]．

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 抗原の消失が予測可能であったとの報告がある[73)74)]．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 が高値（>2000 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）[29)]．すなわち，HBV-DNA<2000 IU/mL（4 logcopies/mL）であっても，HBs 抗原≥1000 IU/mL の場合は発癌リスクが高く，3 年の経過で HBs 抗原≥1000 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[51]．この機序として，HBs 抗原が消失することにより，肝臓内の cccDNA 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．

【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．**

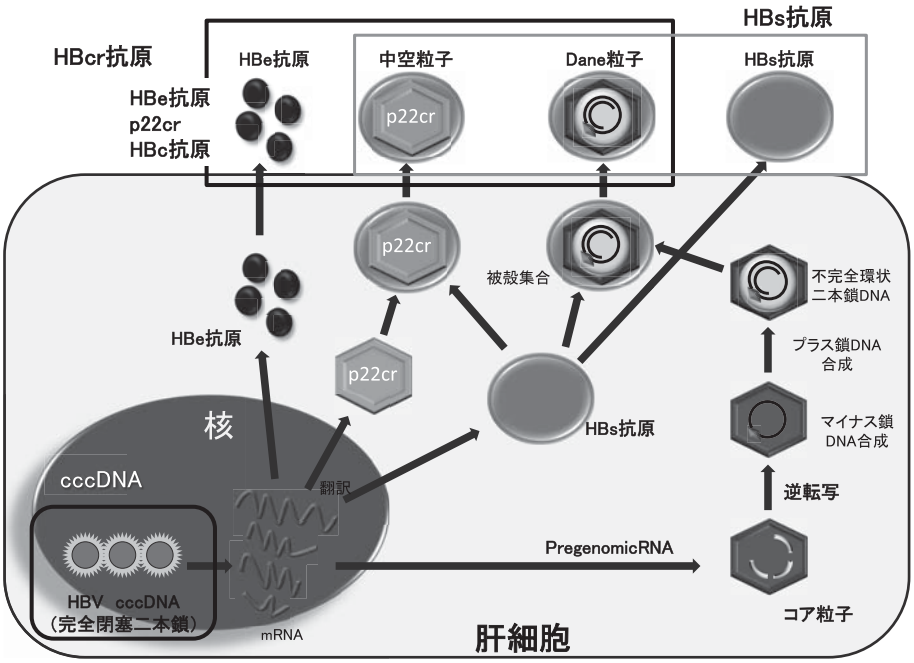


図 2　HBV 関連マーカー

表 11　HBs 抗原測定試薬

販売名		ルミパルス Ⅱ/プレスト HBsAg	コバス e411/e601/e602/E170	ケンタウルス HBsAg	アーキテクト HBsAg QT	HISCL HBsAg	ルミパルス HBsAg-HQ
会社名		富士レビオ	ロシュ・ダイアグノスティックス	シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス	アボットジャパン	シスメックス	富士レビオ
測定原理		CLEIA	ECLIA	CLIA	CLIA	CLEIA	CLEIA
報告		COI（定性）	COI（定性）	COI（定性）	IU/mL（定量）	IU/mL（定量）	IU/mL（定量）
サンドイッチ抗体	担体側	ポリ	モノ（2 種）	モノ	モノ（多種）	モノ（多種）	モノ（2 種）
	標識側	モノ（2 種）	ポリ・モノ	モノ	ポリ	モノ（多種）	モノ（2 種）
反応時間（min）		30	30	30	30	17	30
検体量（μL）		100	50	100	75	20	100
陽性判定基準値		C.O.I ≧1.0	C.O.I ≧1.0	C.O.I ≧1.0	≧0.05 IU/mL	≧0.03 IU/mL	≧0.005 IU/mL
＊測定範囲		0.1 ～ 2000	0.001 ～ C.O.I.	0.1 ～ 1000 Index	0.05 ～ 250 IU/mL（自動希釈/マニュアル希釈）	0.03 ～ 2500 IU/mL（自動希釈）	0.005 ～ 150 IU/mL（自動希釈）

＊測定範囲については，理論的に数値がでる範囲として記載.

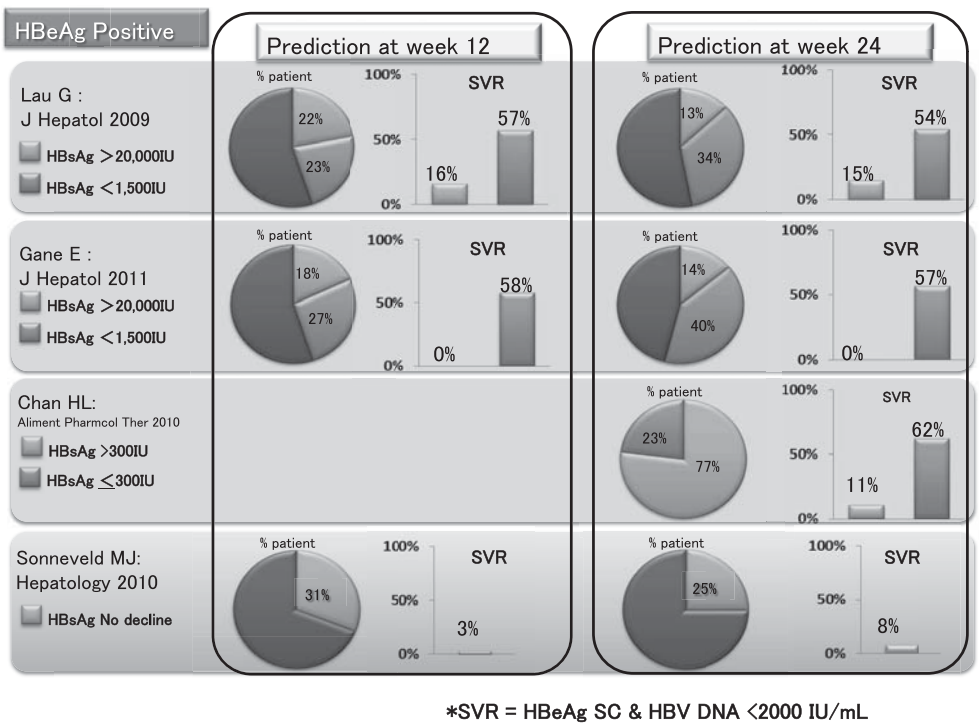


図 3　HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する Peg-IFNα48 週治療における HBs 抗原値測定は効果予測に有用である

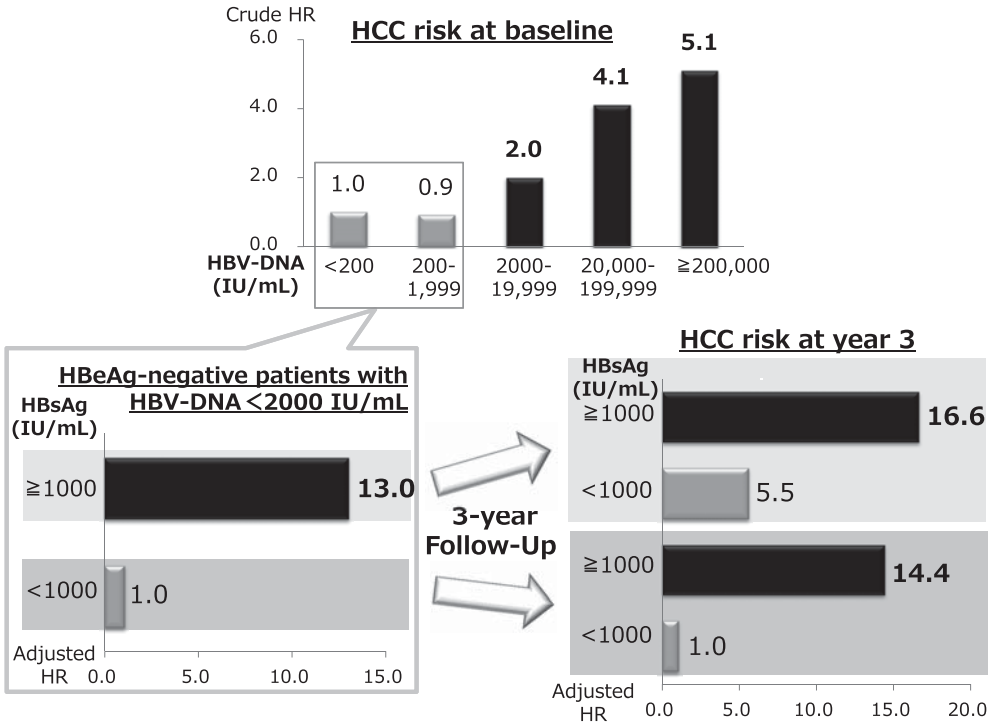


図 4　HBe 抗原陰性かつ低ウイルス量の症例では肝細胞癌の発症は HBs 抗原量に相関する

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 HBc 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 と正の相関があった[75]．また肝内の total HBV DNA，肝内の cccDNA とも正の相関が得られた[76]（図 5）．更に 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 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 との乖離が報告されている[77]．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 コア関連抗原は放出され続けることであると推測されている．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[78]や治療中止時期の決定[79]の血清マーカーとして有用である．

【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．**

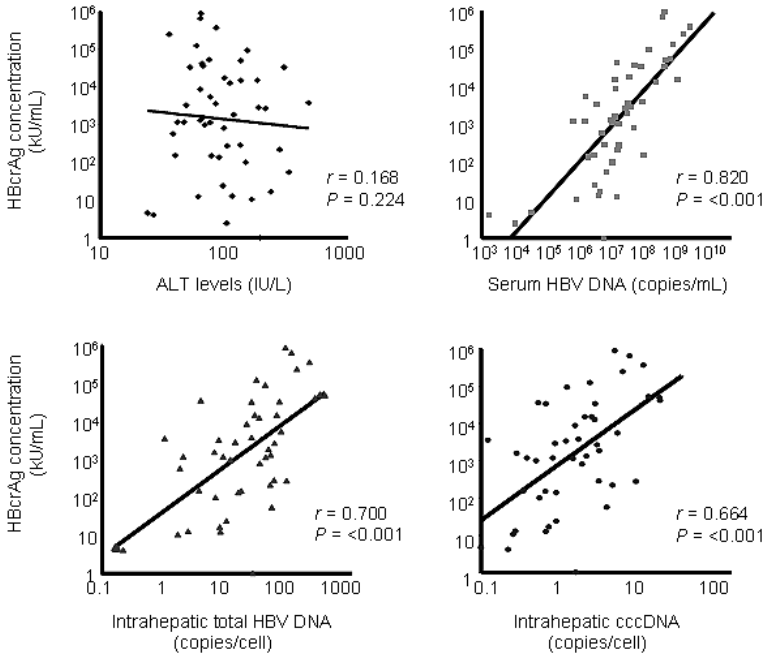


図 5　HB コア関連抗原は血清中 HBV DNA，肝内 total HBV DNA，肝内 cccDNA と相関する

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 IFNα および IFNβ 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-IFNα-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[80)～82)]

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 IFNα，β に共通であり，IFNα または β 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．ISG 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. IFNα および IFNβ

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[83)]. 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 IFNα は自己注射が認可されており，2 週間毎の通院で良いのみならず，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[84)~86)]．

IFNβ 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．IFNβ は IFNα と共通の I 型 IFN 受容体に結合し，抗ウイルス効果は IFNα と同等であるが，副作用のプロフィールが IFNα とは異なる．特に，うつなどで IFNα が投与できない症例では，天然型 IFNβ 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 投与群の有用性が示されている[87)]．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[88)~90)]．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[91)]．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[88)91)]．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[92)]．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本邦における 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 カ月の HBe 抗原陰性化率は 29% で，短期投与に比し良好である[92)]．

3-2-2．HBe 抗原陰性慢性肝炎に対する治療効果

本邦では 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 カ月間の IFN 治療では持続的効果は 10～15% にとどまり，12 カ月間の治療では 22% であった[93)94)]．アジアにおける検討では，6～10 カ月間の IFN 治療により 30% の症例で治療終了後 6 カ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[95)]．また，より長期の 24 カ月間の治療では，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[96)]．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[97)]．

【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，ALT 正常化率が有意に高い．**

3-3．Peg-IFNα-2a

PEG 化 IFN には，IFNα-2a に 40 kD の分岐鎖 PEG を共有結合させた Peg-IFNα-2a と，IFNα-2b に 12 kD の一本鎖 PEG をウレタン結合させた Peg-IFNα-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-IFNα-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-IFNα-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[98)]．海外（アジア）における，Peg-IFNα-2a と従来型 IFNα-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-IFNα-2a で 28% であるのに対し IFNα-2a では 12% と Peg-IFNα-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[99)]．

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-IFNα-2a 48 週投与群，Peg-IFNα-2a＋ラミブジン 48 週併用群，ラミブジン単独 48 週投与群の 3 群比較試験が行われた[6]．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-IFNα-2a 群で高かった．治療終了後 24 週時点における Peg-IFNα-2a 群のウイルス学的治療効果は，HBV DNA 5 log copies/m*l* 未満達成率が 32%，400 copies/m*l* 未満達成率は 14% と良好で，HBs 抗原の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[10]．Peg-IFNα-2a の投与量（90 μg/180 μg）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 カ月時点における HBe 抗原セロコンバージョン率は 180 μg を 48 週間投与した群では 36.2% であり，180 μg 24 週間，90 μg 48 週間，90 μg 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[8]．

わが国においても，HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する Peg-IFNα-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 IFNα 製剤を対象とした非劣性試験が実施された（Peg-IFNα-2a 90 μg・24 週群 41 例，Peg-IFNα-2a 180 μg・24 週群 41 例，Peg-IFNα-2a 90 μg・48 週群 41 例，Peg-IFNα-2a 180 μg・48 週群 41 例，天然型 IFNα・24 週群 43 例）[7]．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/m*l* 未満かつ ALT 40 U/L 以下）の有効率は，Peg-IFNα-2a 90 μg・24 週群 4.9%，Peg-IFNα-2a 90 μg・48 週群 17.1%，Peg-IFNα-2a 180 μg・24 週群 9.8%，Peg-IFNα-2a 180 μg・48 週群 19.5%，天然型 IFNα・24 週群 7.0% であり，Peg-IFNα-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，本邦では 2011 年 9 月，B 型慢性活動性肝炎に対して Peg-IFNα-2a 90 μg・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 μg とすることが可能となっている[100]．ただし，本邦の臨床試験の対象となった HBe 抗原陽性症例のうち 97%（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[101]．

一方，Peg-IFNα-2a 治療の長期経過もさまざまに検討されている．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[10]．さらに Peg-IFNα-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[9]．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[101]．また，Peg-IFNα-2b とラミブジン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 が 10,000 copies/m*l* 未満となった症例は 57% であった．また，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[11]．

【Recommendation】

- **本邦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-IFNα-2a 90～180 μg 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），17～20% に認められた．**

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-IFNα-2a 48 週投与群，Peg-IFNα-2a＋ラミブジン 48 週併用投与群，ラミブジン単独 48 週投与群の 3 群比較試験が海外において行われた[20]．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-IFNα-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-IFNα-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 400 copies/m*l*

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[20]．

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-IFNα-2a 90 μg/180 μg の効果を比較する 2 群間比較試験が行われた（Peg-IFNα-2a 90 μg 群 32 例，Peg-IFNα-2a 180 μg 群 29 例）．投与終了時のウイルス学的治療効果（HBV DNA 4.3 log copies/m*l* 未満）達成率は，Peg-IFNα-2a 90 μg 群では 78.1%・180 μg 群では 93.1% で，180 μg 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有効性は，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[7]．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-IFNα-2b±ラミブジン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（DNA＜4.0 log copies/m*l*）は 21% で，HBs 抗原の消失率は 1 年で 5%，5 年で 12% であった[21]．一方，HBe 抗原陰性例における Peg-IFNα-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 例の検討では，Peg-IFNα-2a 180 μg・48 週間投与に引き続いて 135 μg・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＜2,000 IU/m*l*）の達成率は 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[22]．このように，HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対する Peg-IFNα-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，本邦では 48 週超の投与に対する保険適用はない．

【Recommendation】

- **本邦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-IFNα-2a 90～180 μg 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 4.3 log copies/ml 未満）は，38% に認められた．**

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[102]．Peg-IFNα-2b±ラミブジン 52 週投与を行った HBe 抗原陽性代償性肝硬変 24 例の検討では，治療終了後 26 週時点における有効率（HBe 抗原セロコンバージョンかつ HBV DNA＜4.0 log copies/m*l* 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[103]．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．特に B 型非代償性肝硬変に対しては肝機能の悪化などの致死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[104]．わが国では，B 型肝硬変に対する 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．従って，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．**

3–5. 核酸アナログ製剤を同時併用すべきか

IFN にラミブジンを併用することで，ラミブジン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，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[6)20)105)]，効果の持続も同等である[97)106)107)]．IFN とアデホビルを併用した場合も，治療後 6 カ月時点での治療効果は単独治療と同等であった[108)]．ペグインターフェロンとエンテカビルあるいはアデホビルとの併用により HBs 抗原陰性化や cccDNA の著減が得られるとの報告があるが[109)110)]，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.**

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[105)111)112)]，年齢[113)]，線維化[114)]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 治療前に治療反応例を予測する方法は確立されていない（表 12，表 13）.

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[105)111)112)]．また，Peg-IFNα-2a の低用量（90 μg）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[99)]．しかし，Peg-IFNα-2a 180 μg・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[8)]．この理由として，Peg-IFNα-2a 180 μg 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[115)116)]，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[6)]（表 12）．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[21)117)～119)]（表 13）.

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-IFNα ± ラミブジンで 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＜10,000 copies/m*l* 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[72)]．他の報告でも Peg-IFNα 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/m*l* 未満に低下した症例では HBe 抗原の消失率が高く[121)122)]，その後の HBs 抗原の消失が期待できる．また，Peg-IFNα ± ラミブジンで 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/m*l* 未満，24 週時点で 300 IU/m*l* 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/m*l* 以上減少し 300 IU/m*l* 以下となった症例では著効率が高かった[71)]．

また HBe 抗原陰性例でも，Peg-IFNα48 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 ± 1.2 log IU/m*l* 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/m*l*，1.0 log IU/m*l* 以上であれば高率に著効が得られると報告されている[118)]．さらに Brunetto らの検討では，治療中の HBs 抗原の低下量が 1.1 log IU/m*l* 以上，かつ 48 週時点における HBs 抗原が 1.0 log IU/m*l* 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[123)]．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[124)]．一方，HBV DNA 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 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 抗原量に関する本邦からのデータは未だ得られていない.

3-6-3. 年齢・線維化

本邦から従来型 IFN では 35 歳以上で治療効果が低下すると報告されたが[113)]，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ヨーロッパからの報告では，年齢と治療効果に関連はなかった[125)]．国内臨床試験の Peg-IFNα-2a 180 μg 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 5.0 log copies/m*l* 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[7]．海外の試験では，Peg-IFN 治療効果と年齢に関連はなく[8)116)]，むしろ HBe 抗原陽性例では高齢で治療効果が良いとする報告もあり[115)120)]，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 12，表 13）．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[114)]，Peg-IFN では治療効果と線維化には関連がない[103)]．

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 12，表 13）．

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-IFNα＋リバ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（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* メージャー・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[120)]．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．**
- **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-IFNα 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 抗原量に関する本邦からのデータは未だ得られていない．**

表 12　HBe 抗原陽性例に対する Peg-IFN 治療効果関連因子の報告

	Liaw[8)]	Lau[6)]	Buster[115)]	Jansen[116)]	Sonneveld[120)]	林[7)]
投与方法	α-2a 90/180 μg	α-2a 180 μg ±LAM*1 100 mg	α-2a 180 μg α-2b 100 μg	α-2b 100 μg ±LAM*1 100 mg	α-2a/α-2b ±LAM*1 100 mg	α-2a 90/180 μg
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
症例数	548	542	788	307	205	164
人種	NS			NS	NS	
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
HBs 抗原量	低値					
ゲノタイプ	NS	NS	A（vs D）	A（vs D）	A（vs D）	
IL28B					Major	

NS：有意差なし，*1LAM：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 治療効果関連因子の報告

	Bonino[117]	Rijckborst[119]	Moucari[118]	Marcellin[21]	林[7]
投与方法	α-2a 180 μg ±LAM*1 100 mg	α-2a 180 μg ±RIB*2 1000/1200 mg	α-2a 180 μg	α-2a 180 μg ±LAM*1 100 mg	α-2a 90/180 μg
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，*1LAM：ラミブジン，*2RIB：リバビリン

3–7. 副作用

IFN 治療に関連した副作用はほぼ全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剤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/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[126]．

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，うつの既往や治療前精神症状がある症例で起こりやすい．精神症状は，うつ特異的症状とうつに関連した自律神経症状に分けられ[127]～[129]，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性疾患を惹起または増悪させる可能性があり，自己免疫性疾患合併例における IFN の使用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，重篤となり生命の危険が生じることがある．治療開始 2 カ月以降や治療後期に起こることが多い．乾性咳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 化製剤と若干異なる．わが国における Peg-IFNα-2a 単独投与の臨床試験において，従来型 IFNα-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，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 IFNα-2a より軽度であった[130]．Peg-IFNα 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，自己免疫現象，間質性肺炎，心筋症，眼底出血，脳内出血が挙げられる．**
- **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症状は軽減する．**
- **天然型 IFNα を自己注射により夜間投与することでインフルエンザ様症状が軽減する．**
- **うつ症状など IFNα 不耐応の症例では IFNβ の投与を考慮する．**

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[131]．HBV が感染した肝細胞を排除する作用は低い.

現在日本で 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，ラミブジン，アデホビル，エンテカビルの 3 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ラミブジンが保険適用となり，2004 年にアデホビル，2006 年にはエンテカビルが承認を受けた（表 2）.

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[132)～135)]．核酸アナログ製剤（ラミブジン）投与中 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[136)137)]. さらに中止後 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/d*l* 以上に上昇した症例も報告されている[138)]．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 増殖を抑制する維持療法が必要である.

4–1. ラミブジン

ラミブジン（lamivudine）はもともとヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus；HIV）の治療用に開発された逆転写酵素阻害剤である．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，逆転写酵素阻害剤が有効に作用する. ラミブジンは逆転写酵素が 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 が減少する．ラミブジンの投与量は 1 日 100 mg である．ラミブジン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ラミブジン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[132)139)140)]．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[139)～142)]．さらに組織学的にも治療開始後 1 年で改善がみられる[143)].

HBe 抗原陰性症例に対してもラミブジンの短期的な効果は良好である[135)144)145)]．日本の報告[140)]では HBV DNA の陰性化率（HBV DNA 0.5 Meq/m*l* 未満）は治療開始後 1 年で 94%・2 年で 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[97)].

ラミブジンの大きな問題点は薬剤耐性（YMDD motif mutation）の出現である．ラミブジン耐性ウイルスでは，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．その結果，ポリメラーゼの立体構造に変化が生じラミブジンの結合が低下して，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ラミブジン耐性が出現することが明らかにされている[146)147)].

一般に，ラミブジン耐性ウイルスは投与開始後 6～9 カ月で出現し始め，治療の長期化とともに増加する[140)148)～155)]．本邦の報告では，ラミブジン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[140)150)155)]．過去の報告では，ラミブジン耐性ウイルス出現の危険因子として，開始時 HBe 抗原陽性例，開始時 HBV DNA 量が多い症例，開始後 3～6 カ月以内に HBV DNA 量が 3～4 log copies/m*l* 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 等が指摘されている[140)148)150)～152)155)].

通常，ラミブジン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 カ月から HBV DNA の上昇（breakthrough）および ALT 値の上昇（breakthrough hepatitis）が認められる[150)153)156)]．breakthrough hepatitis は，時としてラミブジン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[157)158)]．このように，ラミブジン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として位置づけられてはいない．

【Recommendation】

- **ラミブジン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．**

4–2．アデホビル

アデホビル（adefovir dipivoxil）はアデニン（dATP）のアナログである．アデホビルは，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，アデホビルは HBV の野生株に対してラミブジンと同等の抗ウイルス効果を有するのみならず，ラミブジン耐性株にも有効であることが示された[146)]．実際の臨床においてラミブジン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ている[159)～169)]．1 日 10 mg の投与が保険適用となっている．

HBe 抗原陽性例に対するアデホビル単独 48 週間投与の成績では，HBV DNA 陰性化率は 21%，HBe 抗原セロコンバージョンは 12% に認められ，耐性ウイルスは検出されなかった[170)]．長期投与では，5 年間の投与で HBV DNA 量が平均 4.05 log copies/m*l* 低下しており，ALT 値が 50 U/*l* 以上低下した症例が 63%，DNA の陰性化率は 39%，HBe 抗原の陰性化率 58%，セロコンバージョンは 48% と報告されている[171)]．アデホビル耐性ウイルスの出現率は 21% であった．HBe 抗原陰性例では，やはり 48 週間投与で HBV DNA 陰性化率は 51%，ALT 値正常化率は 72% であり，耐性ウイルスは検出されなかった[172)]．5 年間の投与では HBV DNA 陰性化率は 67%，ALT 値正常化率は 69%，組織学的改善率（Ishak fibrosis scores）は 71% であり，耐性ウイルス（rtA181T/V，rtN236T）の出現率は，1 年 0%，2 年 3%，3 年 11%，4 年 18%，5 年 29%，ALT 値の再上昇は 11% と報告されている[173)]．アデホビル耐性ウイルスの出現しやすい症例は，ラミブジンからアデホビル単独に切り替えた例，高齢，ゲノタイプ D，ラミブジン耐性例と報告されている[174)175)]．

アデホビルの重要な副作用は腎機能障害と低リン血症である．腎機能障害については，4～5 年間の投与でクレアチニンが 0.5 mg/dL 以上増加する症例が 3～9%[171)173)]，また eGFR が 20% 以上低下した症例が 1 年 2.6%，3 年 14.8%，5 年 34.7% であったと報告されている[176)]．さらにアデホビル投与群では非投与群に比較し，腎機能障害による治療中断や eGFR＜50 m*l*/min への低下が有意に高率であり（relative risk＝3.68），50 歳以上，開始時の eGFR が軽度低下例（50～80 m*l*/min），高血圧症または糖尿病合併例で腎機能障害が出現しやすいと報告されている[177)]．日本からの報告では，平均 38 カ月の投与によって 38% の症例でクレアチニンが上昇し，11% の症例で 1.4 mg/dL 以上となった．クレアチニン上昇に関係する因子は，高齢，長期投与であった[166)]．クレアチニン上昇に対しては，アデホビルの減量（2 日に 1 回投与など）で対処する．また，低リン血症（＜2.0 または＜2.5 mg/m*l*）は，3～16% の症例で認められ[166)171)]，これらの症例の多くではクレアチニンの上昇もみられる[166)]．さらに Fanconi 症候群の発症も報告されているため[166)178)179)]，注意深い経過観察が必要である．

【Recommendation】

- **アデホビル単独長期投与の効果は中等度である．しかし長期投与によって耐性ウイルスが出現する可能性がある．**
- **アデホビルの長期投与では，腎機能障害，低リン血症（Fanconi 症候群を含む）の出現に注意する．**

4–3．エンテカビル

エンテカビル（entecavir）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，まずエンテカビルが細胞内でリン酸化され，活性を有するエンテカビル三リン酸（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，（2）mRNA からのマイナス鎖 DNA 合成時の逆転写，および（3）HBV DNA のプラス鎖合成という，HBV ポリメラーゼ活性 3 種すべてを阻害する．エンテカビルは in vitro の実験系で HBV の野生株に対してラミブジンやアデホビルよりも高い

抗ウイルス効果を有するのみならず，ラミブジン耐性株にも有効であることが示された[180]．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未治療例に対するエンテカビル治療の報告では，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ラミブジンを上回っていることが示されている[12)23)181]．またエンテカビルの最大の特長はラミブジンよりも耐性ウイルスの出現率が少ない点にある．このため，現在エンテカビル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．エンテカビルへの耐性はラミブジン耐性である 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[182]．前述の報告では，96 週目までに 679 例中 22 例で HBV DNA 量上昇を認めたが，エンテカビル耐性ウイルスは 1 年目に 1 例，96 週目に 1 例認めたのみであり，うち 1 例はエンテカビル開始時既にラミブジン耐性ウイルスが検出されていた[181]．

エンテカビル投与期間 5 年の長期成績が報告されている[14)183]．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エンテカビル 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，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[17]．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 naïve 例に対する成績[13)16)184]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[16]．また耐性ウイルスの出現は 3 年目で 3.3% であった[16]．

ラミブジンの長期投与は耐性ウイルスの出現リスクが高いため，ラミブジンからエンテカビルに切り替えた成績が報告されている[185)〜187]．ラミブジン投与中 HBV DNA 量が＜2.6 log copies/m*l* を持続している症例では，エンテカビルに切り替えた後も 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/m*l* 以上であった場合は，ラミブジン耐性ウイルスの有無に関わらずエンテカビル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．

【Recommendation】

- **エンテカビル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．**
- **ラミブジン投与によって HBV DNA 量が陰性化している症例では，エンテカビルに切り替えることが推奨される．**

4–4．核酸アナログ耐性ウイルスへの対応

4–4–1．ラミブジン耐性ウイルス

ラミブジン耐性ウイルス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[158)188]．したがってラミブジン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．ラミブジン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，アデホビル，エンテカビルである．

IFN によってラミブジン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，および投与期間が限定されていることが問題点である[189)190]．一方，アデホビルはラミブジン耐性ウイルスに対する長期的効

果が良好であり，副作用が軽微で長期投与も可能であるため，現在はアデホビルの使用が推奨されている．ラミブジンをアデホビルに切り替えるよりも，ラミブジンとアデホビルとの併用の方がより高い抗ウイルス効果が得られる[191]．ラミブジン耐性ウイルスに対するアデホビル併用の長期的効果としては，HBV DNA の amplicor 法による陰性化（2.6 log copies/m*l* 未満）率が，1 年目 56～82%，2 年目 74～84%，3 年目 81～86%，4 年目 80～92%，5 年目 85～86% と報告されている[159)160)162)165)166)168)]．ラミブジン・アデホビル併用の抗ウイルス効果に関係する因子は，DNA 量（低値），アルブミン値（低値），ALT 値（高値），HBe 抗原（陰性），ラミブジン投与中の HBV DNA 陰性化（あり）などである[160)166)169)192)]．ALT 値の正常化率は，1 年目 67～81%，2 年目 75～83%，3 年目 80～92%，4 年目 82～90%，5 年目 85% と報告されている[159)160)162)165)166)168)]．併用療法開始時 HBe 抗原陽性例での HBe 抗原陰性化率は 1 年目 20～23%，2 年目 17～25%，3 年目 14～61%，セロコンバージョン率は 1 年目 5%，2 年目 11%，3 年目 14% であり[160)162)192)]，HBe 抗原陰性化に関係する因子は，ALT 値（高値），過去の IFN 療法（あり）と報告されている[160)192)]．また，ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎が出現した場合，ラミブジンからアデホビルに切り替えた場合にはアデホビル耐性が出現するが，ラミブジンとアデホビルとの併用であれば両剤耐性ウイルスの出現率は低いと報告されている[193)]．

ラミブジン耐性ウイルス出現例（ラミブジン不応例も含む）に対するエンテカビル治療も行なわれている．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 1 年目 65%，2 年目 81% と報告されている[194)195)]．しかし長期投与によってエンテカビル耐性ウイルスの出現が認められる．エンテカビル耐性ウイルス出現率は 1 年目 6%，2 年目 8～13%，エンテカビル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．日本からの報告では，HBV DNA の陰性化率は 6 カ月目 16%，1 年目 33%，ALT 値の正常化率 6 カ月目 78%，1 年目 81% と良好だが[196)～198)]，エンテカビル耐性ウイルスが 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[198)]．このようにラミブジン耐性ウイルス（または不応例）に対するエンテカビル治療では，エンテカビルにも耐性を持ったウイルスが出現する可能性がある．

【Recommendation】

- **ラミブジン耐性ウイルスに対する治療にはアデホビルとラミブジンの併用が推奨される．**
- **ラミブジン耐性ウイルスに対するエンテカビル治療では，エンテカビルにも耐性を持ったウイルスが出現する可能性がある．**

4–4–2．アデホビル耐性ウイルス

アデホビル耐性変異には，HBV ポリメラーゼ逆転写酵素（reverse transcriptase；rt）領域の rtA181V/T，rtI233V，rtN236T が報告されている．このうち rtN236T の変異は，ラミブジンおよびエンテカビルには感受性を認めるが，rtA181V の変異はラミブジン感受性が低いことが，in vitro，in vivo において示されている[26)199)]．ラミブジン耐性ウイルスに対するラミブジンとアデホビル併用療法を施行した 132 例において，アデホビル開始時に 3 例，開始後 2 例（合計 4%）で多剤耐性ウイルスが出現している[169)]．

ラミブジンとアデホビルの両剤に耐性を示すウイルスに対する治療として，エンテカビルとアデホビルの併用が行われるが，その成績は明らかになっていない．一方，欧米の報告では，ラミブジン・アデホビル単剤，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おいて，新規治療薬であるテノホビル投与（治療期間中央値 23 カ月）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[200)]．また，ラミブジンが無効で，その後 24 週間以上のアデホビル治療にも反応しない症例に対して，12 週間のテノホビル単独またはテノホビルとラミブジン併用療法により，HBV DNA 量が平均 2.19 log IU/m*l* 低下し，48 週・96 週後の HBV DNA 陰性化率はそれぞれ 46%・64% であったと報告されている[201)]．このように多剤耐性ウイルスに対するテノホビルの効果は良好であり，今後本邦の臨床現場において使用可能となることが期待される．

【Recommendation】

●ラミブジンとアデホビルの両剤に耐性を示すウイルスに対する治療として，エンテカビルとアデホビルの併用が行われるが，その成績は明らかになっていない．

4–4–3．エンテカビル耐性ウイルス

エンテカビル耐性はラミブジン耐性である 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[182]．エンテカビル耐性ウイルスに対しては，ラミブジンとアデホビルまたはエンテカビルとアデホビル併用療法の効果が報告されている[202)203)]．一方，ラミブジンとアデホビル併用療法では HBV DNA 陰性化が得られず，ラミブジンとテノホビル併用療法で効果が得られたという報告もある[204)]．現時点でのこれら併用療法の長期的な成績は不明であり，将来的にはテノホビルの治療成績も含めた検討が必要である[26)205)]．

【Recommendation】

●エンテカビル耐性ウイルスに対する治療にはラミブジンとアデホビルの併用，またはエンテカビルとアデホビルの併用が推奨される．

●多剤耐性ウイルスに対してはテノホビルの効果が期待される．

4–5．Drug-free へ向けて

B 型慢性肝疾患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．したがって，治療効果が良好な症例では核酸アナログ中止が考慮されるが，中止後に高率に肝炎が再燃するため[206)]，中止後再燃をきた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製剤を中止することが重要である．また，核酸アナログ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．

4–5–1．核酸アナログ治療の中止

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[207)]．従って，血中 HBV DNA の陰性化のみを核酸アナログ製剤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[208)209)]．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 コア関連抗原が有意に低値（3.2 vs. 4.9，p＝0.009）であることが示され[210)]，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，核酸アナログ中止時の HBs 抗原が低い群（＜1,000 IU/m*l*）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）[211)]．

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 IFN 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[212)213)]．主な内容を表 14 に示す．これら中止の必要条件を満たす症例について，下記の通り，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以下の 3 群に分けて成功率を予測している（表 15）．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 が 4.0 log copies/m*l* 未満にまで低下すること”と定義されている．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[34)214)]．

【Recommendation】

●核酸アナログ中止のための患者背景として，①核酸アナログ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** 項目を満たしていることが必要である．

- 核酸アナログ治療についての中止の必要条件は，①核酸アナログ投与開始後 **2** 年以上経過，②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．
- 上記の必要条件を満たす場合，核酸アナログ中止時の **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継続が望ましい．

4–5–2．sequential 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．併用療法には，同時併用療法と，核酸アナログ製剤投与中に一定期間 IFN を併用し，その後 IFN 治療に切り替えて核酸アナログ製剤治療を終了（あるいは併用期間なしに IFN に切り替えて核酸アナログ製剤治療を終了）する sequential 療法がある．しかし，前者の同時併用は“治療効果の増強”を目的として行われたが，Peg-IFN とラミブジンの同時併用では，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と報告されている[116)215)216)]．したがって，現時点では 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．

sequential 療法は，同時併用と同様に“治療効果の増強”を目的とする場合と，核酸アナログ投与例における“治療中止後の肝炎再燃の抑止”を目的とする場合に大別される．当初，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，ラミブジン 20 週治療後 4 週間 IFN を併用，その後 IFN 単独療法を 24 週間行なう 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 Serfaty らにより報告された[217)]．しかしその後，さまざまなプロトコールによる sequential 療法が行われたが，治療効果の有意な増強は示されていない[218)～220)]．わが国においても，多施設共同研究にて Saferty らと同様の方法で sequential 療法が行われたが，historical control における IFN 単独療法に比し，有意な治療効果の向上は認めなかった[221)]．しかしこの検討において，著効例のほとんどがラミブジン投与中に HBe 抗原が陰性化した症例であることが示された．また，エンテカビルと IFN の sequential 療法においてもエンテカビル投与中の HBe 抗原陰性化例では著効例が高率であることが報告されている[220)]．こうしたことから，現在わが国においては，sequential 療法は，核酸アナログによる治療効果の増強を目的とするのではなく，核酸アナログ製剤を安全に中止する方法の一つとして位置づけられており，現状では主として“核酸アナログ治療で HBe 抗原が陰性化した症例，あるいは HBe 抗原陰性症例”が対象となっている．現在，厚生労働省研究班において，1）核酸アナログ製剤投与開始後 2 年以上経過，2）血中 HBe 抗原陰性かつ血中 HBV DNA 量が 3.0 log copies/m*l* 未満（リアルタイム PCR 法で HBV DNA 陰性が望ましい）などを主な組み入れ基準として，Peg-IFN による sequential 療法の有効性と安全性の評価を目的とする前向き試験が行われている．今後，エビデンスが蓄積され，sequential 療法を施行すべき対象が明確になるものと思われる．

核酸アナログ投与の治療効果が良好であり，HBV-DNA 量が低値で維持されている症例に対する sequential 療法のまとまった報告はほとんどない．Ning らは，HBe 抗原陽性例に対してエンテカビルを 4 年間投与し，HBV DNA＜3.0 log copies/m*l*，HBe 抗原＜100 PEIU/m*l* となった 102 例の非肝硬変症例に対して，Peg-IFNα-2a を 8 週間併用後，Peg-IFN 単独に切り替えて 40 週間投与を行う sequential 療法群と，エンテカビル継続投与群との無作為化比較試験を行い，HBV DNA 量には差がなかったが，治療中の HBs 抗原陰性化は，sequential 療法群で高率（27%，4/15）であったと報告した．もっとも，本邦において sequential 療法は前述したとおり核酸アナログ製剤を安全に中止する方法の一つとして行われており，HBs 抗原陰性化に関するデータはない．

4–5–3．核酸アナログ中止あるいは sequential 療法終了後の再治療

核酸アナログ（sequential 療法を含む）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．前述の厚生労働省班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．retrospective な検討から，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

グ製剤中止後一過性の HBV DNA または ALT 上昇を認めており，HBV DNA 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[211]．ただし，ALT 80 U/*l* 以上または HBV DNA 5.8 log copies/m*l* 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】

- **sequential 療法は，核酸アナログによる治療効果の増強を目的とするのではなく，核酸アナログ製剤を安全に中止する方法の一つとして位置づけられており，現状では主として“核酸アナログ治療で HBe 抗原が陰性化した症例，あるいは HBe 抗原陰性症例”が対象となっている．**
- **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．**

表 14　核酸アナログ治療中止の必要条件

患者背景の必要条件
- 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．

核酸アナログ治療の必要条件
- 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

表 15　核酸アナログ中止後の再燃リスク

中止時 HBs 抗原量（IU/m*l*）	スコア	中止時 HB コア関連抗原量（U/m*l*）	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/m*l* 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．

5. 慢性肝炎・肝硬変への対応

5–1. 抗ウイルス療法の基本方針（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[113]，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[6)~8)116)222)]．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[101]．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，予想される副反応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エンテカビルによる治療を行う．ただし，エンテカビル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，黄疸を伴う急性増悪を来した症例ではラミブジンの投与が推奨される．治療期間が長期になる可能性が高い場合にはエンテカビルに変更する．エンテカビル治療開始にあたっては，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し，同意を得ることが必要である．

5-1-2. 慢性肝炎（再治療）

従来型 IFN ないし Peg-IFN による前回の治療で 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 治療にもかかわらず線維化の進展が明らかな場合には，エンテカビルによる治療を検討する．

一方，Peg-IFN による前回の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エンテカビルによる治療を行う．エンテカビル治療を中止したものの再燃した症例においてもエンテカビルによる再治療を考慮する．再燃の基準は HBV DNA 5.8 log copies/m*l* 以上または ALT 80 U/L 以上である[212]．再燃に対する治療は原則としてエンテカビル再投与である．

5-1-3. 肝硬変

本邦では，B 型肝硬変に対する 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エンテカビルの長期継続治療を行う．

【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．
- ●慢性肝炎に対する再治療では，従来型 **IFN**・**Peg-IFN** による前回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．前回治療において効果がみられなかった **IFN** 不応例ではエンテカビルによる治療を行う． エンテカビル治療を中止したものの再燃した症例においてもエンテカビルによる再治療を考慮する．
- ●肝硬変に対しては初回治療よりエンテカビルの長期継続治療を行う．

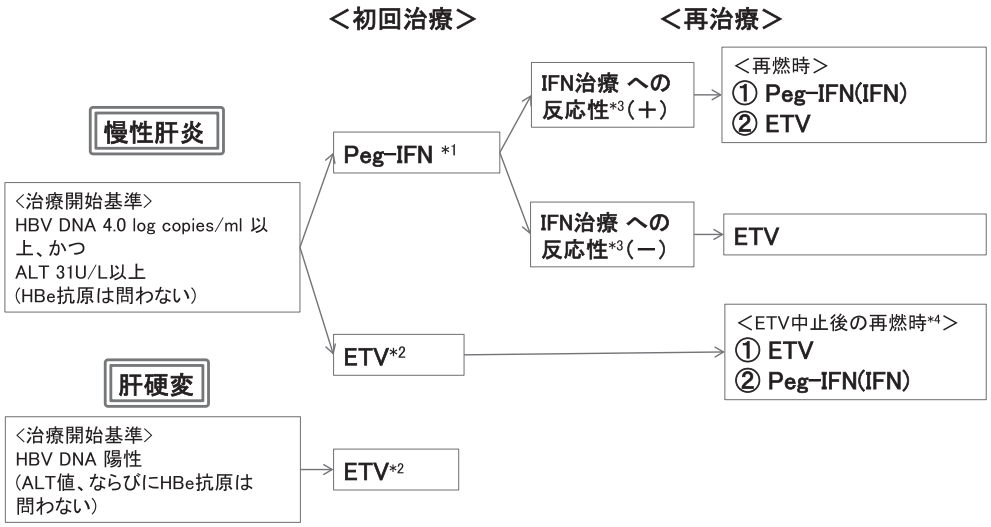


図 6　抗ウイルス療法の基本方針

*1HBe 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，予想される副反応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．

*3ALT 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．

*4ETV 中止後再燃時の再治療基準：HBV DNA 5.8 log copies/m*l* 以上，または ALT 80 U/*l* 以上．

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・核酸アナログを問わず，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[223)～228)]．このため，無症候性キャリアは治療適応とはならない[229)]．3～6 カ月毎に HBV DNA，HBe 抗原，ALT 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[32)230)～233)]．

HBV DNA 4.0 log copies/m*l* 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[4)30)～32)]，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，HBe 抗原，ALT 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肝線維化が進展するおそれがあり[2)4)234)]，これを阻止するため治療を行う．HBe 抗原陽性と HBV DNA 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[2)34)37)235)～238)]，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[2)36)37)]．また肝線維化進展を反映する血小板数 15 万未満，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[38)39)]．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，明らかな肝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．**
- **HBe 抗原陽性慢性肝炎の治療対象は，HBV DNA 4.0 log copies/ml 以上，かつ ALT 31 U/L 以上の症例である．**
- **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**

肝線維化の進展を阻止するために治療を行う．

●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，明らかな肝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．

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[2)34)234)~239)]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．

抗ウイルス療法の治療対象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 による前回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，その他の治療効果関連因子（表 12，表 13）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反応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%[6)~8)]にとどまるが，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 とした後にも 77～86% の症例でセロコンバージョンが持続する[9)~11)]．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%[10)]，3 年後に 27%[9)]，5 年後に 69%[11)]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%[6)~8)]と低いものの，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%[9)]，14 年で 64%（従来型 IFN）[240)]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エンテカビルが第一選択となる．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エンテカビル治療を行う．黄疸を伴う急性増悪を来した症例ではエンテカビル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ラミブジンの投与が推奨されるが，治療期間が長期になる可能性が高い場合にはエンテカビルに変更する．

エンテカビルは，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[12)23)184)]，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% と高率に治療効果が得られる[13)14)]．HBe 抗原セロコンバージョンは 1 年では 12～22% にとどまり[12)13)16)17)184)]，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なくても 5 年時点で 23% がセロコンバージョンする[14)]．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[13)]．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%[12)]，3～5 年の治療で 0.6%～5.1% である[14)15)19)]．

核酸アナログ治療で HBe 抗原セロコンバージョンし，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[211)]．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．ラミブジンでは，セロコンバージョン後に治療中止した症例の 50% 以上で HBe 抗原が再出現したが[131)]，エンテカビルでは 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[18)]．エンテカビル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 低値と ALT 高値は，IFN と核酸アナログに共通する治療効果関連因子だが，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．**

●**従来型 IFN による前回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．**

●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** 不適応例では，長期寛解維持を目的としたエンテカビルが第一選択薬である．
●黄疸を伴う急性増悪を来した症例ではラミブジンが推奨される．

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 割の症例において HBV DNA 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[4)30)32)50)241)～246)]，HBV DNA が陰性化すると年率 1～3% で HBs 抗原も陰性化する[247)]．

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[32)50)233)245)248)]，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 が 4.0 log copies/m*l* 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，治療適応を検討するべきである．

非活動性キャリアと診断した後でも 6～12 カ月毎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 4～5 log copies/m*l* であれば 7%，HBV DNA 量が 4 log copies/m*l* 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[35)]．したがって，ALT が持続正常でも HBV DNA が 4 log copies/m*l* 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 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[234)249)～251)]．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[234)250)252)]．HBe 抗原陰性慢性肝炎においても HBV DNA 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リスクであるため[2)34)36)37)235)～238)]，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．

【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．**
●**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 4.0 log copies/ml 以上，かつ ALT 31 U/L 以上の症例である．**
●**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．明らかな肝線維化を認めた場合には治療適応である．**
●**非活動性キャリアと診断した後でも 6～12 カ月毎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．**

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 が低下し，25～28% の症例で HBV DNA 4.0 log copies/m*l* 未満が持続する[21)]．しかし，HBV DNA の陰性化は治療終了 24 週時点で 19%[216)]，長期経過でも 18%～21% にとどまり[21)22)]，HBV

DNA の陰性化維持の確率はエンテカビルに劣る．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%[108]，治療終了後 3 年では 8.7%～12%[21)22)]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%[21]，治療終了時の HBs 抗原量が 10 IU/m*l* 未満の症例に限定すれば 52% と極めて高率である[123]ことが，エンテカビル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は高くはないが，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 不適応例などではエンテカビルが第一選択となる．また黄疸を伴う急性増悪を来した症例ではラミブジンが推奨される．

エンテカビル治療では，HBV DNA 陰性化は治療開始 48 週時点で 90%[23]，長期経過では 100% と極めて高率であり[13]，治療前因子に関わらず確実に 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[23]．長期継続治療でも HBs 抗原陰性化は稀と考えられているが，ラミブジンを中心とした核酸アナログ治療では 9 年で 6.9%[253]，アデホビルでは 3.8 年で 5%[173]に HBs 抗原が陰性化したとの報告もある．エンテカビル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．**
- **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 不適応例では，長期寛解維持を目的としたエンテカビルが第一選択薬である．**
- **黄疸を伴う急性増悪例ではラミブジンが推奨される．**

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[254)255)]．代償性肝硬変に対する IFN・Peg-IFN 治療の効果は慢性肝炎と同等との報告もあるが[103)227)256)]，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，エンテカビル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ラミブジンとプラセボを無作為に割りつけた無作為比較臨床試験では，ラミブジンにより 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%）[257]．エンテカビルの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% の症例で肝線維化が改善し[16]，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% の症例で肝線維化が改善した[258]．すなわち，肝硬変は不可逆的な病態ではなく，エンテカビル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である．

核酸アナログ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】

●代償性肝硬変ではエンテカビルが第一選択薬となる.

●エンテカビルの長期継続治療は肝硬変においても肝線維化を改善する.

●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.

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. ラミブジン治療の肝機能改善効果に関する報告は多いが[256)259)~261)]，現在の第一選択薬であるエンテカビル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 例にエンテカビル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/d*l* から 3.2 g/d*l* に上昇, 総ビリルビンが 3.0 mg/d*l* から 1.9 mg/d*l* に低下, PT 時間が 16.3 秒から 13.9 秒に改善した[262)]. 結果として, 1 年間の治療で 49% の症例で Child-Turcotte-Pugh スコアが 2 点以上改善し, 治療前平均値 8.1 ± 1.7 が 6.6 ± 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 ± 3.8 から 8.8 ± 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エンテカビルとアデホビルに無作為に割りつけ 96 週間の治療効果を比較した試験では, HBV DNA 陰性化率はエンテカビルのほうが高率で（57% vs 20%）, 両群とも 2/3 の症例で Child-Turcotte-Pugh スコアの改善ないしは維持が得られた[263)]. このようにエンテカビル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%[262)]，後者の報告では 6 カ月生存率は 88% であり[263)]，核酸アナログ治療の効果が発現するまでの 3～6 カ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[259)]. また，MELD スコア 20 以上の非代償性肝硬変において, エンテカビル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[264)]. 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エンテカビルが第一選択薬となる. 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.

●非代償性肝硬変に対するエンテカビル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.

●**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.

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%, コントロールの 14.7%）を対象とした論文と[265)]，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[266)]. 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 つのケースコントロール研究においても，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（$p < 0.025$）[91)]. 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%）[267)]. 他にも IFN 治療と発癌との関連を検討した論文は多いが[268)~273)]，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，コントロール群（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 1006 例と非治療 1076 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[274]．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るのはアジア人，非治療例の発癌率が 10% 以上，HBe 抗原陽性例が 70% 以上含まれる対象群であるとしている[275]．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，1505 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[276]．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 1292 例と 1450 例の非治療例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[277]．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．**
- **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も検討されておらず，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．**

5–5–2．核酸アナログ製剤

ラミブジン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[257]が唯一であり，発癌率はラミブジン非投与群 7.4% に対しラミブジン投与群では 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ケースコントロール研究では，377 例のラミブジン治療例の発癌率 0.4%/年に対し，臨床背景をマッチさせたコントロールでは年率 2.5% であり，ラミブジン治療は発癌を抑制していた[278]．HBe 抗原陽性慢性肝炎のラミブジン治療 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%）[279]．ラミブジン治療 872 例と historical control 699 例を比較したコホート研究では，ラミブジン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，ラミブジン非投与の肝硬変では年率 4.10%，ラミブジン耐性が出現した症例では年率 2.18%，ラミブジン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，ラミブジン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[280]，発癌リスクの高い肝硬変では，ラミブジン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．

以上はラミブジン耐性に対するアデホビル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ラミブジン治療をおこない，ラミブジン耐性出現例に対してアデホビル投与を行った症例も含めたコホート研究では，発癌率はラミブジン非投与 195 例では 7.7% であったのに対し，ラミブジン治療 201 例のうち寛解を維持した 92 例では 1.1%，ラミブジン無効あるいは耐性出現 109 例では 1.8% であった．さらにラミブジン耐性出現例のうちアデホビル投与 79 例では発癌率は 0%，アデホビル非投与例では 6.7% であり，ラミブジン耐性例でもアデホビル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[97]．上記を含む 5 論文のメタ解析では，合計 2289 例のうちラミブジン投与群 1267 例からの発癌は 32 例（2.5%），非投与群 1022 例からの発癌は 120 例（11.7%）であり，ラミブジン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 例のサブ解析ではラミブジン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[277]．

エンテカビル治療の発癌に対する効果は，プロペンシティー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 年発癌率が無治療コントロールの 13.7% に対してエンテカビルでは 3.7% と有意に減少すること，

エンテカビル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[281]．また，最近のコホート研究では，肝硬変症例において，エンテカビル投与群では historical control 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[282]．

【Recommendation】

●ラミブジンおよびエンテカビル治療は，発癌を抑止する．

6. その他の病態への対応

6-1. 急性肝炎

B 型急性肝炎は自然治癒傾向の強い疾患であり，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．このような症例に対して基本的に治療は不要である．経口摂取が不十分な場合には輸液を行う．肝炎の改善を目的にステロイド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あり，慎むべきである[283]．

急性肝炎重症型（プロトロンビン時間 40% 以下）および劇症肝炎（プロトロンビン時間 40% 以下かつ II 度以上の肝性脳症を伴う）の症例に対してはラミブジンの投与が有効である．Tillman らの報告によれば，プロトロンビン時間 36% 未満の重症肝炎 20 例にラミブジンを投与することで，18 名（うち 3 名は肝移植実施）を救命できたという[284]．Liu らは劇症肝炎に対するラミブジンの効果を検討しており，ラミブジンの投与により救命率を 15.4% から 36.8% に上昇させることができたと報告している[285]．現時点ではプロトロンビン時間が 40% 以下になる前を目安としてラミブジンを投与することが推奨される．ラミブジンは HBs 抗原が陰性化した段階で中止する．

重症急性肝炎に対するエンテカビルの投与に関しては十分なエビデンスがない．B 型慢性肝炎急性増悪例に対するエンテカビルとラミブジンの効果を比較した報告では，エンテカビルはラミブジン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[286]．黄疸を伴う急性肝障害例に対するエンテカビルの投与に際しては注意が必要である．

現在，本邦における B 型急性肝炎の症例の半数以上が HBV ゲノタイプ A の症例である．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いる[287)～289)]．慢性化阻止目的の核酸アナログ投与に関しては現在までのところ有用性が証明されておらず，海外でも推奨されていない．

性感染が主たる感染経路である B 型急性肝炎は，HIV 感染症を合併している可能性がある．HIV 感染症の治療に際しては薬剤耐性を避けるために 3 剤以上の抗 HIV 薬が必要である．現在本邦で B 型肝炎に対し使用可能な核酸アナログ製剤のうちラミブジンには強い抗 HIV 作用が，アデホビルとエンテカビルには弱い抗 HIV 作用が認められる[290)291)]．従って 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．十分な HIV 治療を受けていない HBV/HIV 重複感染者に対してエンテカビル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[292]．

【Recommendation】

●急性肝炎重症型ではプロトロンビン時間が **40%** 以下になる前を目安としてラミブジンを投与することが推奨される．ラミブジンは **HBs** 抗原が陰性化したら中止する．

●ラミブジンの投与前には **HIV** 感染症の合併の確認が必要である．

6-2. 劇症肝炎

6-2-1. 診断・病態

わが国における劇症肝炎の約 40% は HBV によるものである[293]．B 型劇症肝炎の成因は，急性感染（急性肝炎）からの劇症化と，キャリアからの急性増悪に大別される．新たに策定された急性肝不全の成因分類では，キャリアからの急性増悪はさらに，①無症候性キャリアからの急性増悪（誘因なし），②非活動性キャリアからの再活性化，③既往感染の再活性化（de novo 肝炎）の 3 つに分類される[294)295)]．

急性感染からの劇症化とキャリアからの急性増悪はその病態，予後が異なっている．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．急性感染例の内科的治療による救命率が，53% 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 16% と不良である[293]．特に無症候性キャリアおよび既往感染者からの再活性化による劇症肝炎は，予後が不良である[296]．

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 型劇症肝炎の成因診断では，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は 10.0 とされる[297]．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．

劇症肝炎に関連するさまざまな 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．急性感染による劇症肝炎ではゲノタイプ B1/Bj が多く[298]，コアプロモーター（A1762T/G1764A）またはプレコア（G1896A/G1899A）変異が高頻度であることが示されている[60)298)~302)]．また，preS2 変異株や S 抗原変異株と劇症肝炎との関連性も報告されている[303)~305)]．一方，キャリアからの急性増悪では，劇症化に関連する特異的な変異はみられていない．

【Recommendation】

- **劇症肝炎では，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．**

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，重症肝炎や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，遷延する重症肝炎（PT 活性の低下と高ビリルビン血症が 4 週以上持続）を治療対象としている[306]．重要なことは，HBV による劇症肝炎が疑われたら，急性感染からの劇症化なのか，キャリアからの急性増悪なのかに関わらず，核酸アナログによる抗ウイルス療法をすみやかに開始することである．劇症肝炎と診断されてから核酸アナログによる治療を開始しても，抗ウイルス効果発現までに時間を要し，必ずしも予後の改善は得られないことから，劇症化する前に抗ウイルス療法を開始することが必要である．劇症肝炎に対しては，成因に対する治療のみならず，肝庇護療法，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，すみ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

重症肝炎（ビリルビン値 10 mg/dl 以上，PT-INR 1.4～1.6）に対するラミブジン投与の有無による無作為比較臨床試験では，ラミブジンの早期投与により肝不全の頻度や死亡率の有意な低下が報告されている[285]．PT-INR 2.0 以上の劇症肝炎，重症肝炎を対象にしたラミブジンの後ろ向き検討では，投与群の 82.4%（14/17）が回復し 6 カ月以内に HBs 抗原が消失したのに対し，対照とした過去のラミブジン非投与群の救命率は 20%（4/20）であり，両群間に有意差（$p<0.001$）がみられている[284]．その他にも劇症肝炎に対するラミブジンの早期投与の有効性を示す報告があるが，ラミブジンによる副作用など安全性の問題は報告されていない[307)308)]．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に対しては，核酸アナログを投与することが基本である．劇症肝炎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，重症化，劇症化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「ラミブジンの有効性に関する 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% 以下でラミブジン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．従って，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% を下回る前にすみやかに核酸アナログを投与することが推奨される[309]．一方，慢性肝炎の急性増悪の場合は，総ビリルビン濃度が 5 mg/dL を超える前に核酸アナログを投与するのが望ましい[309]．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の中止基準は慢性肝炎に準ずるものとなる．

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．現在，HBs 抗原陽性レシピエントでは移植前に核酸アナログ治療を開始し，術中から高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン（hepatitis B immunoglobulin：HBIG）を投与し，術後に核酸アナログと HBIG を併用することが標準的な再発予防法となっている[310)311]．

核酸アナログ製剤に関しては，ラミブジンによる急性肝不全の抑止効果が多数報告されている[284)285)307)312]．わが国では，ラミブジン，アデホビルに続き 2006 年からはエンテカビルの使用が可能となっている．エビデンスは少ないものの，エンテカビルやテノホビルも同様に急性肝不全の抑止効果が示唆されている[313)～315]．黄疸を伴うような急性肝障害においては，エンテカビル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．アデホビル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，テノホビル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である．

6–2–4．IFN

わが国では，キャリアからの発症例が多いことから，B 型劇症肝炎に対して IFN 治療が核酸アナログと併用して行われることがある[316]．しかし，劇症肝炎における IFN 治療の有用性を明らかにしたエビデンスは少ない[317)318]．また，IFN 治療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である．IFN を投与する場合は，低用量で使用する，あるいは出血傾向を避けるために静注製剤である IFNβ を使用するなどの慎重な対応が必要である．キャリアからの発症の場合，持続する肝炎をすみやかに鎮静化させる必要があり，抗ウイルス療法とともに副腎皮質ステロイドが用いられる．B 型劇症肝炎に対して副腎皮質ステロイドのパルス療法と核酸アナログを併用することの有用性については，現在厚生労働省研究班で臨床研究が進められている．

【Recommendation】

- **B 型劇症肝炎では，急性感染またはキャリアからの発症に関わらず，可及的すみやかに核酸アナログによる抗ウイルス療法を開始する．**
- **劇症化が予知される急性肝炎重症型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例ではプロトロンビン時間が 60% 以下になる前を目安として，すみやかに核酸アナログを投与する．**
- **IFN は，核酸アナログとの併用で投与することも可能である．ただし，投与中は，肝機能障害の増悪や血球減少に十分な注意が必要である．**

6–3．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．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・化学療法による B 型肝炎対策ガイドライン（改訂版）」[319)320]に基づいた本ガイドラインに準拠する（図 7）．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が進行中であり，中間解析結果が報告されている[321]．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[322]．また，日本リウマチ学会からは，「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」がなされている[323]．

2013 年 4 月現在，添付文書上に B 型肝炎ウイルスの増殖が注意喚起されている薬剤は表 16 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）などを参考とする．

6-3-1．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なっていない．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 が 2.1 log copies/m*l* 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[322]，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[324)～326)]．

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セートは投与中止後に再活性化による重症肝炎をきたすことが報告されている[327)～330)]．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[331)332)]．

6-3-2．スクリーニング（図 7）

免疫抑制・化学療法を施行する際は，肝機能異常の有無に関わらず 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 HBs 抗原を測定する．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 の定量はリアルタイム法（TaqMan PCR）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．

【Recommendation】

- **HBV 再活性化のリスクを有する免疫抑制・化学療法を行う全ての患者に，治療前に HBV 感染をスクリーニングする．**
- **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．**

6-3-3．基本的な再活性化対策

慢性活動性肝炎患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，核酸アナログ製剤による治療を可能な限り先行させる．抗ウイルス療法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[333]．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，治療開始前すみやか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 が 2.1 log copies/m*l* 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 が 2.1 log copies/m*l* 未満の場合，免疫抑制・化学療法中および治療終了後，HBV DNA を定期的にモニタリングする．モニタリング中，HBV DNA が 2.1 log copies/m*l* 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 カ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（TaqMan 法）が＜2.1 log copies/m*l* 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，＜2.1 log copies/m*l* 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 の上昇がみられなかった例もあることから，HBV DNA が 2.1 log copies/m*l* 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[322]．

キャリアにおける化学療法前のラミブジン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[334)~337)]．エビデンスは少ないものの，エンテカビル，テノホビルの予防投与の有用性が報告されている[338)~340)]．ラミブジンは 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，現時点ではエンテカビル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 カ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 の持続陰性化がみられる場合は投与終了も可能である．ただし投与終了後少なくとも 12 カ月間は，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 が 2.1 log copies/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．**
- **治療開始前のスクリーニング検査において HBV DNA が 2.1 log copies/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 のモニタリングを行い，HBV DNA が 2.1 log copies/ml 以上となった時点で核酸アナログの投与を開始する．**
- **核酸アナログはエンテカビルを推奨する．**
- **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 カ月間は投与を継続し，この継続期間中に ALT の正常化と 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．**
- **核酸アナログ投与終了後も少なくとも 12 カ月間は 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 が 2.1 log copies/ml 以上になった時点で直ちに投与を再開する．**

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[341]．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ひとつである．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[342)343)]．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[344]．

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[345)~348)]．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 HBc 抗体陽性者では，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再活性化は 50% 以上と高率である[349]．また，既往感染者の再活性化も 14～20% の頻度でみられる[350)351)]．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剤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の再活性化の特徴は，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[352)353)]．移植後から HBs

抗原の陽転化までの期間は，中央値 19 カ月（6～52 カ月）と長く[354]，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[325)355)]．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[321)356)]．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[296)357)]．

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[356)]．HBV DNA のカットオフは 3.0 log copies/m*l* 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 の上昇とした．その結果，9.3%（14 例）で HBV 再活性化を認め，うち 5 例で肝障害を認めた．そのうち 2 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）を発症したが，劇症肝炎には至らず，死亡例は認めなかった．

一方，本邦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が進行しており，その中間解析結果が報告された[321)]．HBV DNA 検査のカットオフは 1.8 log copies/m*l* 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が開始された．評価対象 187 例中 16 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．

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，現在の厚生労働省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[334)358)359)]．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[354)360)361)]．厚生労働省研究班の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 2.1 log copies/m*l* 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/m*l* で，直ちにエンテカビルが投与され，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 カ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[322)]．

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 カ月ごとを目安とし，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は直ちに中止せず，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，メトトレキセートや副腎皮質ステロイド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，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（メトトレキセート，タクロリムス，レフルノミド，ミゾリビンなど），抗 TNF-α 抗体薬をはじめとするすべての生物学的製剤などがあげられる[362)363)]．厚生労働省研究班の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再活性化（HBV DNA 2.1 log copies/m*l* 以上）が 121 例中 6 例（2 例は治療開始前 HBV DNA＜2.1 log copies/m*l* シグナル検出，4 例は HBV DNA＜2.1 log copies/m*l* 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 カ月以内であった[322)]．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 カ月間は，月 1 回の HBV DNA のモニタリングが望ましい．6 カ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，免疫抑制薬は直ちに中止せず，

対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい.

6-3-10. 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[364)~366)]．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.

【Recommendation】

- ●造血幹細胞移植およびリツキシマブ，ステロイド，フルダラビン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** カ月の間，**HBV DNA** を月 **1** 回モニタリングする.
- ●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** カ月ごとの **HBV DNA** 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.
- ●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後少なくとも **6** カ月間は月 **1** 回の **HBV DNA** のモニタリングが望ましい. **6** カ月以降は，治療内容を考慮して間隔および期間を検討する
- ●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は直ちに中止せず，対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい.

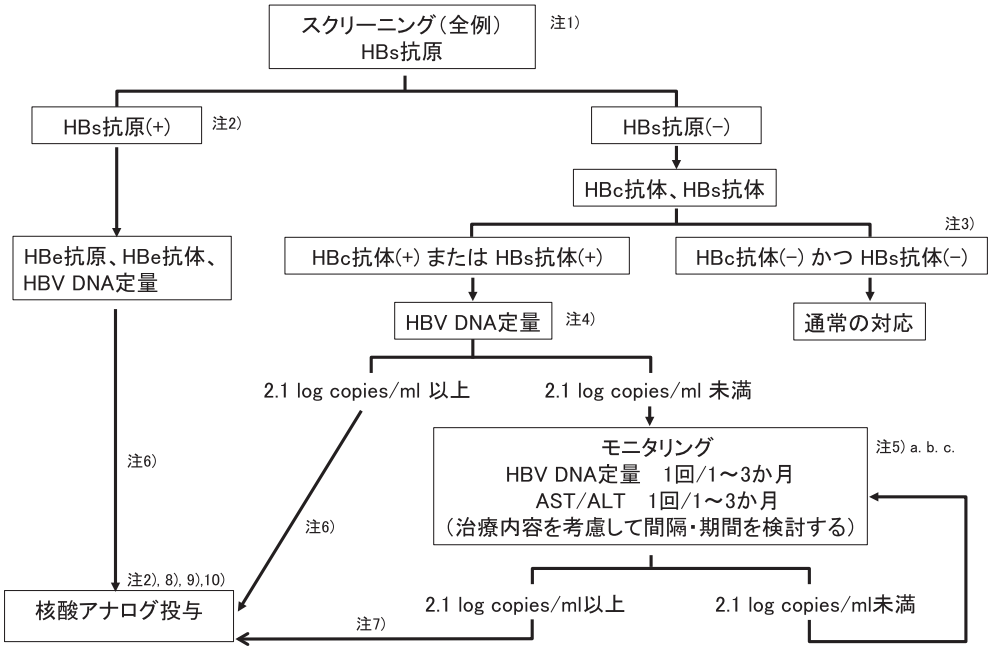


図 7　免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン

（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 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抑制療法においては，HBV 再活性化，肝炎の発症，劇症化の頻度は明らかでなく，ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない．また，核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない．

注 1）免疫抑制・化学療法前に，HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする．まず HBs 抗原を測定して，HBV キャリアかどうか確認する．HBs 抗原陰性の場合には，HBc 抗体および HBs 抗体を測定して，既往感染者かどうか確認する．HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は，高感度の測定法を用いて検査することが望ましい．

注 2）HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること．全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては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・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例は，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 カ月の間，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. 通常の化学療法においても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 カ月ごとを目安とし，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，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においても，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 カ月間は，月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい．6 カ月後以降は，治療内容を考慮して間隔および期間を検討する．

注 6）免疫抑制・化学療法を開始する前，できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい．

注 7）免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に，HBV-DNA が 2.1 log copy/m*l* 以上になった時点で直ちに投与を開始する．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せず，対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい．

注 8）核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する．

注 9）下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い．
スクリーニング時に HBs 抗原陽性例では 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す場合．スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性例では，（1）免疫抑制・化学療法終了後，少なくとも 12 カ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．（但し 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．

注 10）核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 カ月間は，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 が 2.1 log copy/m*l* 以上になった時点で直ちに投与を再開する．

表 16　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

薬効分類	一般名	商品名
免疫抑制剤	アザチオプリン	アザニン錠 50 mg，イムラン錠 50 mg
	エベロリムス	サーティカン錠 0.25 mg，0.5 mg，0.75 mg
	シクロスポリン	サンディミュン点滴静注用 250 mg
		ネオーラル内用液 10%
		ネオーラルカプセル 10 mg，25 mg
	タクロリムス水和物	グラセプターカプセル 0.5 mg，1 mg，5 mg
		プログラフカプセル 0.5 mg，1 mg，5 mg
		プログラフ顆粒 0.2 mg，1 mg
		プログラフ注射液 2 mg，5 mg
	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 25 mg
	グスペリムス塩酸塩	スパニジン点滴静注用 100 mg
	バシリキシマブ（遺伝子組換え）	シムレクト静注用 20 mg
		シムレクト小児用静注用 10 mg
副腎皮質ホルモン剤	コルチゾン酢酸エステル	コートン錠 25 mg
	デキサメタゾン	デカドロン錠 0.5 mg
		レナデックス錠 4 mg
		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 2.5 mg
	デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム	メサドロン注 2 mg，3 mg
	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 1.65 mg，6.6 mg
		デキサート注射液 1.65 mg
	トリアムシノロン	レダコート錠 4 mg
	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 50 mg/5 m*l*
		ケナコルト–A 筋注用関節腔内用水懸注 40 mg/1 m*l*
	フルドロコルチゾン酢酸エステル錠	フロリネフ錠 0.1 mg
	プレドニゾロン	プレドニゾロン錠 1 mg，5 mg
		プレドニゾロン散
	プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム	プレドネマ注腸 20 mg
	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	水溶性プレドニン 10 mg，20 mg
	ベタメタゾン	リンデロン錠 0.5 mg，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 2 mg，4 mg（0.4%）
	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

薬効分類	一般名	商品名
副腎皮質ホルモン剤	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配合	リンデロン懸濁注
	ヒドロコルチゾン	コートリル錠 10 mg
	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 100 mg
	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 100 mg
		ステロネマ注腸 3 mg，1.5 mg
	メチルプレドニゾロン	メドロール錠 2 mg，4 mg
	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用 125 mg，500 mg
		注射用プリドール 40，125，1000
		デポ・メドロール水懸注 20 mg，40 mg
抗悪性腫瘍剤	エベロリムス	アフィニトール錠 5 mg
	テムシロリムス	トーリセル点滴静注液 25 mg
	テモゾロミド	テモダールカプセル 20 mg，100 mg
		テモダール点滴静注用 100 mg
	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ錠 10 mg
		フルダラ静注用 50 mg
	ベンダムスチン塩酸塩	トレアキシン点滴静注用 100 mg
	メトトレキサート	メソトレキセート錠 2.5 mg
		メソトレキセート点滴静注液 200 mg
		注射用メソトレキセート 5 mg，50 mg
	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	ポテリジオ点滴静注 20 mg
	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注 10 mg/m*l*（100 mg/10 m*l*）
抗リウマチ剤	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 m*l*，20 mg シリンジ 0.4 m*l*
	アバタセプト（遺伝子組換え）製剤	オレンシア点滴静注用 250 mg
	レフルノミド製剤	アラバ錠 10 mg，20 mg，100 mg
	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）製剤	エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 m*l*，バイアル
	ゴリムマブ（遺伝子組換え）製剤	シンポニー皮下注 50 mg シリンジ$
	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アクテムラ点滴静注用 80 mg，200 mg，400 mg
	メトトレキサート	リウマトレックスカプセル 2 mg

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%[367]，HBs 抗体陽性率は約 60% である[368]．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[369]．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[370]，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. 従って 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.

6-4-2. 基本的原則

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 感染症の治療（antiretroviral therapy：ART）は，3 種類以上の抗 HIV 薬を用いて行う．抗 HBV 作用のある抗 HIV 薬を表 17 に示す．選択する抗 HIV のうち 2 種類は核酸系逆転写酵素阻害薬が使われることが多い. 薬剤耐性 HBV の誘導を防止するため，2 種類の核酸系逆転写酵素阻害薬には抗 HBV 作用のあるものが選択されることが多い.

CD4 数（正常は 800～1200/μL）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．薬剤性肝障害との鑑別が問題になる.

ART を行う際には抗 HIV 薬による薬剤性肝障害に注意する必要がある．プロテアーゼ阻害薬，非核酸性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も多いとされているが[371]，肝線維化の進展した症例ほど高頻度に出現するため，特に肝硬変の症例に対して ART を行う際には注意が必要である．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.

テノホビル，アデホビルは長期にわたって使用した場合の腎障害が問題になる[372]．テノホビル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[373]，推計糸球体ろ過率（eGFR）が 60 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.

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（ラミブジン，アデホビル，エンテカビルのほか，表 17 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，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. 肝予備能力の乏しい症例に ART を行う場合には，免疫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，非核酸性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.

また, 抗 HIV 療法を受けていない HIV/HBV の重複感染者に対してエンテカビルを投与した場合, 薬剤耐性 HIV が出現する可能性があるため, 抗 HIV 療法を併用していない HIV/HBV 重複感染患者にはエンテカビルの投与を避けることが望ましい.

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．具体的にはテノホビル（TDF）/エムトリシタビン（FTC）あるいはテノホビル（TDF）＋ラミブジン（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，非核酸性逆転写酵素阻害薬，プロテアーゼ阻害薬の 1 種類から選んでキードラックとする 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 倍を越える場合には，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 の副反応などで“抗 HBV 作用のある抗 HIV 薬”（ラミブジン，エムトリシタビン，テノホビル，ツルバダ）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．必要に応じてエンテカビル，アデホビルの併用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」という状況は稀であるものの，このような場合には，Peg-IFNα-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 のガイドラインに詳しく述べられており，参照されたい[374)375)].

【Recommendation】

- **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** 薬による薬剤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，テノホビル（**TDF**）/エムトリシタビン（**FTC**）あるいはテノホビル（**TDF**）＋ラミブジン（**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，非核酸性逆転写酵素阻害薬，プロテアーゼ阻害薬の **1** 種類から選んでキードラックとする．
- **ART** の副反応などで“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．必要に応じてエンテカビル，アデホビルの併用も検討すべきである．

表 17　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
フマル酸テノホビルジソプロキシル	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＋フマル酸テノホビルジソプロキシル	ツルバダ	TDF＋FTC	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

*これら 4 剤はいずれも核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）である．この他に抗 HIV 薬には非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI），プロテアーゼ阻害薬（PI），インテグラーゼ阻害薬，CCR-5 阻害薬のグループがある．

文　献

1）Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 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. J Hepatol 2008; 48: 335—52.
3）Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. N Engl J Med 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. Hepatol Res 2006; 36: 107—14.
6）Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. New Engl J Med 2005; 352: 2682—95.
7）林　紀夫，清澤研道，坪内博仁，他．B 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン α-2a の有効性及び安全性の検討．肝臓　2012; 53: 135—46.

8）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.
9）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.
10）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.
11）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.
12）Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. New Engl J Med 2006; 354: 1001—10.
13）Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos (t) ide-naive chronic hepatitis B patients. J Hepatol 2012; 57: 508—14.
14）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.
15）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.
16）Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2010; 52: 791—9.
17）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.
18）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.
19）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. J Viral Hepat 2010; 17: 16—22.
20）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. New Engl J Med 2004; 351: 1206—17.
21）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—79 e1—4.
22）Lampertico P, Vigano M, Colombo M. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with pegylated interferon. Liver Int 2011; 31 Suppl 1: 90—4.
23）Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. New Engl J Med 2006; 354: 1011—20.
24）Shouval D, Lai CL, Chang TT, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. J Hepatol 2009; 50: 289—95.
25）EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57: 167—85.
26）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.
27）Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009; 50: 661—2.
28）平成 23 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）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．平成 25 年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン．2013
29）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—49.
30）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.
31）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.

32）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.
33）Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 2002; 137: 1—10.
34）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.
35）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. J Hepatol 2012; 57: 196—202.
36）Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. J Viral Hepat 2007; 14: 147—52.
37）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.
38）Park CH, Jeong SH, Yim HW, et al. Family history influences the early onset of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2012; 18: 2661—7.
39）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.
40）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.
41）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.
42）Kim SU, Lee JH, Kim do Y, et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. PLoS One 2012; 7: e36676.
43）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.
44）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. J Hepatol 2011; 54: 650—9.
45）Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, et al. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. Hepatol Res 2012.［Epub ahead of print］
46）Ahn SH, Park YN, Park JY, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. J Hepatol 2005; 42: 188—94.
47）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.
48）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.
49）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.
50）McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. Ann Intern Med 2001; 135: 759—68.
51）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.
52）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.
53）Bonilla Guerrero R, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2005; 42: 760—77.
54）Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. Gastroenterology 2004; 127: S56—61.

55）Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. Carcinogenesis 2011; 32: 1122―32.
56）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 USA 1989; 86: 7059―62.
57）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.
58）Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. Intervirology 2003; 46: 329―38.
59）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.
60）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.
61）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.
62）Sendi H M-MM, Zali MR, Norder H, Magnius LO. 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―8.
63）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.
64）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.
65）Marcellin P, Liang J. A personalized approach to optimize hepatitis B treatment in treatment-naive patients. Antivir Ther 2010; 15 Suppl 3: 53―9.
66）Wiegand J, van Bommel F, Berg T. Management of chronic hepatitis B: status and challenges beyond treatment guidelines. Seminars in liver disease 2010; 30: 361―77.
67）Nakamura E, Kakuda H, Matsuura K, et al. Quantitative analysis of hepatitis B surface antigen as a clinical marker. Rinsho byori. 2011; 59: 838―43.
68）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 2011.［Epub ahead of print］
69）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: S333.
70）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: abstract 69.
71）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.
72）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.
73）Brunetto MR BF, 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.
74）Takkenberg B, Zaaijer HL, 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: abstract 491.
75）Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, et al. Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. J Clin Microbiol 2002; 40: 439―45.
76）田中靖人，溝上雅史．B 型肝炎ウイルスコア関連抗原（HBcrAg）測定法の基礎的・臨床的検討．モダンメディア 2008; 54: 347―52.

77）Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, et al. Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment. J Viral Hepat 2003; 10: 324―30.
78）Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, et al: HBV Core-Related Antigen Study Group. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. Liver Int 2006; 26: 90―6.
79）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.
80）Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. Virology 2006; 344: 119―30.
81）Sen GC. Viruses and interferons. Annu Rev Microbiol 2001; 55: 255―81.
82）Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons. Annu Rev Biochem 1998; 67: 227―64.
83）Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. Clin Pharmacokinet 1990; 19: 390―9.
84）Bocci V. Administration of interferon at night may increase its therapeutic index. Cancer Drug Deliv. 1985; 2: 313―8.
85）Morgano A, Puppo F, Criscuolo D. Evening administration of alpha interferon: relationship with the circadian rhythm of cortisol. Med Sci Res 1984; 15: 615―16.
86）伊藤　貴，原　　歩，小玉博明，他．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.
87）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. Ann Intern Med 1993; 119: 312―23.
88）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. J Viral Hepat 2004; 11: 349―57.
89）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.
90）Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. New Engl J Med 1996; 334: 1422―7.
91）Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2007; 46: 45―52.
92）西口修平：B 型肝炎　IFN 治療．矢野右人編「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.
93）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.
94）Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, et al. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. J Hepatol 1990; 11 Suppl 1: S133―6.
95）Luo K, Mao Q, Karayiannis P, et al. Tailored regimen of interferon alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a prospective controlled study. J Viral Hepat 2008; 15: 684―9.
96）Lampertico P, Del Ninno E, Vigano 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.
97）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.
98）Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. Semin Liver Dis 2003; 23 Suppl 1: 23―8.
99）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. J Viral Hepat 2003; 10: 298―305.
100）ペグインターフェロン α-2a 製剤「ペガシス皮下注用」添付文書．中外製薬，2011.
101）ペガシス皮下注 90 μg，ペガシス皮下注 180 μg（ペグインターフェロン　アルファ-2a（遺伝子組換え））承認申請資料．http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100162/index.html，中外製薬，2011.

102) 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.
103) 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.
104) 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.
105) 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.
106) Chien RN. Current therapy for hepatitis C or D or immunodeficiency virus concurrent infection with chronic hepatitis B. Hepatol Int 2008; 2: 296—303.
107) 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.
108) 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.
109) 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.
110) 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.
111) Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. Gut 2005; 54: 1009—13.
112) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. J Hepatol 2000; 33: 998—1002.
113) 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.
114) 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.
115) 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.
116) 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.
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) 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.
119) 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.
120) 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—20 e1.
121) Ma H, Yang RF, Wei L. Quantitative serum HBsAg and HBeAg are strong predictors of sustained HBeAg seroconversion to pegylated interferon alfa-2b in HBeAg-positive patients. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 1498—506.
122) 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.
123) 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.
124) 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.
125) 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）. J Hepatol 1994; 21: 646―55.
126) 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.
127) 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.
128) 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.
129) Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. Semin. Clin. Neuropsychiatry 2001; 6: 277―94.
130) 堺　隆弘，小俣政男，飯野四郎，他．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―72.
131) 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.
132) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. New Engl J Med 1999; 341: 1256―63.
133) 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.
134) 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.
135) 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. J Hepatol 2000; 32: 300―6.
136) Lee CM, Ong GY, Lu SN, et al. Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. J Hepatol 2002; 37: 669―74.
137) 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.
138) 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.
139) Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. New Engl J Med 1998; 339: 61―8.
140) 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.
141) 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.
142) 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.
143) 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. J Hepatol 1999; 30: 743―8.
144) 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.
145) 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.

146) 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.
147) 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.
148) 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. J Hepatol 2003; 38: 315—21.
149) 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.
150) 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.
151) 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.
152) 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.
153) 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. J Viral Hepat 2005; 12: 154—9.
154) 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.
155) 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. J Hepatol 2002; 37: 824—30.
156) 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.
157) 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.
158) 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.
159) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, et al. Clinical course and predictive factors of virological response in long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. J Med Virol 2011; 83: 953—61.
160) 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. J Gastroenterol 2007; 42: 368—74.
161) 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.
162) 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. J Viral Hepat 2011; 18: 206—15.
163) 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. J Gastroenterol 2009; 44: 601—7.
164) Ohkawa K, Takehara T, Kato M, et al. Mutations associated with the therapeutic efficacy of adefovir dipivoxil added to lamivudine in patients resistant to lamivudine with type B chronic hepatitis. J Med Virol 2009; 81: 798—806.
165) 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.
166) 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. J Viral Hepat 2010; 17: 123—9.

167) 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. Hepatol Res 2012; 42: 1168—74.
168) 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. Dig Dis Sci 2011; 56: 1207—14.
169) 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. J Hepatol 2008; 48: 923—31.
170) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. New Engl J Med 2003; 348: 808—16.
171) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2008; 48: 750—8.
172) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. New Engl J Med 2003; 348: 800—7.
173) 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.
174) Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2006; 44: 283—90.
175) Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. Hepatology 2006; 43: 1385—91.
176) Kim YJ, Cho HC, Sinn DH, et al. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 306—12.
177) Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. Hepatology 2009; 50: 727—34.
178) Jung YK, Yeon JE, Choi JH, et al. Fanconi's Syndrome Associated with Prolonged Adefovir Dipivoxil Therapy in a Hepatitis B Virus Patient. Gut Liver 2010; 4: 389—93.
179) Law ST, Li KK, Ho YY. Nephrotoxicity, including acquired Fanconi's syndrome, caused by adefovir dipivoxil - is there a safe dose? J Clin Pharm Ther 2012; 37: 128—31.
180) 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.
181) Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. Hepatology 2006; 44: 1656—65.
182) 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.
183) 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.
184) 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.
185) 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.
186) Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, et al. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. Hepatol Res 2011; 41: 505—11.
187) 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.
188) 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.
189) 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.

190) 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.
191) Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg- chronic hepatitis B patients: a 4-year study. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 54—60.
192) 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. Hepatol Res 2012; 42: 1168—74.
193) Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 307—13.
194) 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.
195) 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.
196) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants during entecavir therapy. Hepatol Res 2008; 38: 132—40.
197) 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.
198) 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.
199) Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. Gastroenterology 2009; 137: 1593—608 e1—2.
200) 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.
201) 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.
202) 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.
203) 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.
204) 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.
205) Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. Hepatology 2007; 46: 254—65.
206) 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—76.
207) 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.
208) 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. J Med Virol 2009; 81: 27—33.
209) Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, et al. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. J Clin Microbiol 2007; 45: 3942—7.
210) 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. Hepatol Res 2007; 37: 661—6.
211) 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. Hepatol Res 2012; 42: 139—49.

212) 田中榮司，松本晶博，鈴木義之，他．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―42.
213) 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.
214) 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.
215) 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.
216) 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. New Engl J Med 2004; 351: 1206―17.
217) 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.
218) 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.
219) 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.
220) 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
221) Minami M, Okanoue T. Management of HBV infection in Japan. Hepatol Res 2007; 37: S79―82.
222) 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）. J Hepatol 1994; 21: 646―55.
223) 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.
224) 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.
225) 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.
226) 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.
227) 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.
228) Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. Hepatology 2002; 36: 186―94.
229) Han K, Kim D. Chronic HBV infection with persistently normal ALT. b, not to treat. Hepatol Int 2008; 2: 185―89.
230) 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.
231) 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.
232) 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.
233) 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.

234) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. Semin Liver Dis 2006; 26: 130—41.
235) 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.
236) 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.
237) 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.
238) 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.
239) 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.
240) 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. J Hepatol 2009; 50: 1084—92.
241) 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.
242) 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.
243) 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.
244) 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.
245) 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.
246) 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.
247) 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.
248) Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 1984; 86: 230—5.
249) 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.
250) 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. J Hepatol 2002; 36: 263—70.
251) Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 34: 617—24.
252) 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.
253) 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. ［Epub ahead of print］
254) 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.
255) 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.
256) 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. New Engl J Med

1990; 323: 295—301.
257) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. New Engl J Med 2004; 351: 1521—31.
258) 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.
259) 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.
260) Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. Hepatology 2000; 31: 207—10.
261) Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. J Hepatol 2000; 33: 301—7.
262) Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Hepatol 2010; 52: 176—82.
263) 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.
264) 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.
265) 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.
266) 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.
267) 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.
268) 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.
269) 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. J Viral Hepat 1998; 5: 389—97.
270) 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.
271) 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.
272) 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.
273) Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Hepatol 2001; 34: 306—13.
274) Yang YF, Zhao W, Zhong YD, et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. J Viral Hepat 2009; 16: 265—71.
275) 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.
276) 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.
277) 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.

278) 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. Hepatol Res 2005; 32: 173—84.
279) 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.
280) 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. J Hepatol 2010; 53: 118—25.
281) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology 2012.
282) 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.
283) 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.
284) 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.
285) 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.
286) 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.
287) 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.
288) 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.
289) Tamada Y, Yatsuhashi 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.
290) 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.
291) 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.
292) 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.
293) 坪内博仁，桶谷　真，井戸章雄，他．劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF: late onset hepatic failure）の全国集計（2009 年）．厚生労働省科学研究費補助金（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 平成 22 年度報告書，2011; 96—113.
294) 持田　智，滝川康裕，中山伸朗，他．我が国における「急性肝不全」の概念，診断基準の確立：厚生労働省科学研究費補助金（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，ワーキンググループ-1，研究報告．肝臓　2011; 52: 393—98.
295) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al. Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Hepatol Res 2011; 41: 805—12.
296) Oketani M, Ido A, Uto H, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. Hepatol Res 2012; 42: 627—36.
297) 中尾留美子，八橋　弘，明時正志，他．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—82.
298) 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. Hepatol Res 2006; 36: 107—14.
299) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulmi-

nant and severe hepatitis. New Engl J Med 1991; 324: 1699―704.
300) 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.
301) 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.
302) 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.
303) 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.
304) 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.
305) 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.
306) Degertekin B, Lok AS. Indications for therapy in hepatitis B. Hepatology 2009; 49: S129―37.
307) Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. Intern Med 2008; 47: 1293―9.
308) 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.
309) 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.
310) Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. J Hepatol 2010; 52: 272―9.
311) Saab S, Waterman B, Chi AC, et al. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors: a systematic review. Liver Transpl 2010; 16: 300―7.
312) 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.
313) 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.
314) 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.
315) 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.
316) 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.
317) Milazzo F, Galli M, Fassio PG, et al. Attempted treatment of fulminant viral hepatitis with human fibroblast interferon. Infection 1985; 13: 130―3.
318) Sanchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, et al. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. J Hepatol 1987; 5: 205―10.
319) 坪内博仁，熊田博光，清澤研道，他．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.
320) 坪内博仁，熊田博光，清澤研道，他．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.
321) 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.
322) 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. 厚生労働省科学研究費補助金（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.
323) 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.
324) Berger A, Preiser W, Kachel HG, et al. HBV reactivation after kidney transplantation. J Clin Virol 2005; 32: 162—5.
325) 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.
326) Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittel A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. Blood 2003; 102: 1930.
327) 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.
328) 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.
329) Hagiyama 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.
330) 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.
331) 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.
332) 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.
333) 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.
334) 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.
335) 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.
336) 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.
337) 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.
338) Watanabe M, Shibuya A, Takada J, et al. Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. Euro J Intern Med 2010; 21: 333—7.
339) 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.
340) 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.
341) 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.
342) Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. Clin Transplant 2000; 14 Suppl 2: 39—43.
343) 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.
344) 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.
345) Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. Gastroenterology 1991; 100: 1432—4.
346) 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.
347) 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.
348) 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.
349) 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.
350) 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.
351) 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.
352) 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.
353) 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.
354) 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.
355) 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.
356) 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. Hepatol Int 2012; 6: 65.
357) 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.
358) 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.
359) 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.
360) 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.
361) 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.
362) 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.
363) Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. Hepatol Res 2012; 42: 333—9.
364) Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. Eur J Haematol 2005; 74: 254—8.
365) 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.
366) Tanaka H, Sakuma I, Hashimoto S, et al. Hepatitis B reactivation in a multiple myeloma patient with resolved hepati-

tis B infection during bortezomib therapy: case report. J Clin Exp Hematop 2012; 52: 67―9.
367) 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.
368) 西田恭治，山元泰之，香川和彦，他．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.
369) 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.
370) 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.
371) Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. J Hepatol 2006; 44: S132―9.
372) 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.
373) 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.
374) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2012. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents―A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council（OARAC）.（http://aidsinfo.nih.gov/guidelines）2013.
375) 鯉渕智彦，白坂琢磨，他．抗 HIV 治療ガイドライン．平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班．2013.

「B 型肝炎治療ガイドライン（第 1.1 版）」肝炎診療ガイドライン作成委員の利益相反：

1　報酬額：1 つの企業・団体から年間 100 万円以上
　グラクソ・スミスクライン（株）
2　株式の利益：1 つの企業から年間 100 万円以上あるいは当該株式の 5% 以上を所有
　なし
3　特許使用料：1 つにつき年間 100 万円以上
　（株）エスアールエル
4　講演料：1 つの企業・団体から年間合計 100 万円以上
　味の素製薬（株），MSD（株），第一三共（株），大日本住友製薬（株），田辺三菱製薬（株），中外製薬（株），ブリストル・マイヤーズ（株）
5　原稿料：1 つの企業・団体から年間合計 100 万円以上
　なし
6　研究費・助成金などの総額：1 つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局に支払われた年間総額が 200 万円以上
　エーザイ（株），MSD（株），（株）カン研究所，グラクソ・スミスクライン（株），中外製薬（株），ブリストル・マイヤーズ（株）
7　寄付金：1 つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局に支払われた年間総額が 200 万円以上
　MSD（株），第一三共（株），田辺三菱製薬（株），中外製薬（株）
8　寄附講座：企業が提供する寄附講座
　エーザイ（株），MSD（株），大日本住友製薬（株），中外製薬（株），東レ（株），ブリストル・マイヤーズ（株），（株）ミノファーゲン製薬
9　旅費，贈答品：1 つの企業・組織や団体から年間 5 万円以上
　なし

Guidelines for the management of hepatitis B virus infection

Editors of the drafting committee for hepatitis management guidelines: The Japan society of hepatology

Key words: hepatitis B　guidelines　nucleos(t)ide analogs　interferon　entecavir

Kanzo 2013; 53: 402—472

Drafting committee for hepatitis management guidelines（in alphabetical order）:
Yasuhiro Asahina, Department of Gastroenterology and Hepatology, Department of Liver Disease Control, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan
Norio Hayashi, Kansai Rosai Hospital, Osaka, Japan
Naoki Hiramatsu, Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan
Namiki Izumi, Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan
‡Kazuhiko Koike, Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
Hiromitsu Kumada, Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan
Masayuki Kurosaki, Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan
Makoto Oketani, Digestive and Life-style Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan
Fumitaka Suzuki, Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan
†Hajime Takikawa, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan
*Atsushi Tanaka, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan
Eiji Tanaka, Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan
Yasuhito Tanaka, Department of Virology & Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan
Hirohito Tsubouchi, HGF Tissue Repair and Regenerative Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan
Hiroshi Yotsuyanagi, Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

†Chairman
‡Special Committee Member
* Corresponding author: Atsushi Tanaka, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, Japan.
Email: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

© 2013 The Japan Society of Hepatology