

200933012A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

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

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熊田 博光

平成22（2010）年3月

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臨床的研究

班員・班友名簿

班長	熊田博光	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院	院長
班員	岡上武	大阪府済生会吹田病院	院長
	恩地森一	愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座	教授
	森脇久隆	岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学	教授
	泉並木	武蔵野赤十字病院	副院長
	田中榮司	信州大学医学部消化器内科	教授
	茶山一彰	広島大学大学院分子病態制御内科学	教授
	向坂彰太郎	福岡大学医学部消化器内科学講座/ ウイルス性肝炎・肝癌先端医療研究講座	教授
	竹原徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	准教授
	桶谷真	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学 専攻人間環境学口座消化器疾患・生活習慣病学	講師
	班友	芥田憲夫	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院肝臓センター
豊田成司		北海道厚生連 札幌厚生病院	院長
野村秀幸		国家公務員共済連合会 新小倉病院診療部	部長
吉岡健太郎		藤田保健衛生大学肝胆膵内科	教授
清家正隆		大分大学医学部第一内科	准教授
四柳宏		東京大学大学院生態防御感染症学	准教授
上野義之		東北大学大学院医学系研究科消化器内科	講師

〔事務局〕

虎の門病院 肝臓研究室

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

TEL : 044-857-9333

FAX : 044-860-1623

目 次

I. 総括研究報告

- 平成 21 年度 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 …………… 1
熊田 博光

II. 共同研究報告書

1. エンテカビル・アデフォビル（ラミブジン併用）変異株の出現頻度と
その対処法について …………… 17
竹原 徹郎
2. 抗ウイルス療法で HBs 抗原が消失した B 型慢性肝炎の背景因子の検討 …………… 26
岡上 武
3. HCV ジェノタイプ 2 のインターフェロン+リバビリン併用無効例の遺伝子変異を
含めた検討 …………… 32
向坂彰太郎
4. ISDR の変異・Core(aa70、aa91)置換からみた 1b、高ウイルス量の治療効果 …………… 42
茶山 一影
5. 肝硬変からの発癌率に及ぼすインターフェロン、SNMC、UDCA、BCAA の影響 …………… 46
森脇 久隆
6. 肝疾患に対する地域医療連携パスの作成 …………… 48
泉 並木

III. 分担研究報告

1. B 型肝炎における線維化進展度と治療効果の評価のための肝硬度測定
の有用性について …………… 51
吉岡健太郎
2. B 型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の有用性 …………… 53
森脇 久隆
3. Lamivudine 耐性 B 型肝炎患者に対する adefovir 併用療法の長期成績および耐性
メカニズムの解析 …………… 55
上野 義之
4. C 型肝炎無症候性キャリアの長期予後 …………… 62
四柳 宏
5. C 型肝炎透析患者におけるトランスアミナーゼ値と UDCA の効果 …………… 64
桶谷 眞
6. 網羅的サイトカイン測定による、C 型慢性肝炎の Peg-IFN/RBV 併用療法治療効果
と免疫応答との関連に関する検討 …………… 68
田中 榮司

7.	Genotype 1b 型高 HCVRNA 量例の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン とリバビリン併用療法の 12 週目 HCVRNA 陰性例に対する延長治療の可否につい て	71
		泉 並木
8.	HCV Core aa70 置換から見たプロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法の治療効果 3 剤 併用療法の治療効果	73
		芥田 憲夫
9.	高齢者低ウイルス量 C 型肝炎に対する IFN β 治療の有効性	75
		清家 正隆
10.	HCV genotype 2 型 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン 併用療法の治療効果予測因子の検討	77
		恩地 森一
11.	Genotype 2 型 C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用治療	80
		竹原 徹郎
12.	肝癌治療後の C 型肝炎への IFN 治療効果	84
		野村 秀幸
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	87
V.	研究成果の刊行物・別刷	109

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

総括研究報告書

平成 21 年度 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

研究代表者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院長

研究要旨；平成 21 年度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の治療のガイドラインは、C 型慢性肝炎に対する初回治療のガイドラインは HCV genotype 1 高ウイルスの症例には従来は PEG-IFN α + Ribavirin 併用療法のみであったが、新たに IFN α 不対応（鬱状態など）の症例に対し IFN β とリバビリン併用療法の 48-72 週間、genotype 2 では 24 週間の治療法を追記した。再治療の原則は、初回治療の無効の要因を検討し治癒目的の治療か、肝細胞癌進展予防を目指した血清トランスアミナーゼ値と AFP 値の正常化あるいは安定化のための治療法を選択すべきとし平成 21 年度は治癒目的の再治療法と肝細胞癌進展予防を目指した再治療法を分けて明示した。治癒目的の再治療：1 型高ウイルス量症例で初回が IFN 単独療法であった症例は、IFN (α または β) とリバビリン併用療法 48 週～72 週間投与の治療が基本である。初回が IFN + Ribavirin 併用療法で再燃（治療後 36 週までに HCV RNA 陰性化例）例への再投与は IFN (α または β) と Ribavirin 併用療法 72 週間投与が望ましいとした。また、初回 IFN 単独または IFN とリバビリン併用療法にてうつ病・うつ状態など IFN α 製剤が不適応であった症例は、IFN β とリバビリン併用療法を選択することを明記した。さらに今年度は、HCV genotype 1、高ウイルス症例の C 型慢性肝炎に対する中止基準を提示し PEG-IFN α + Ribavirin 併用療法開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 1/100 以下に低下がなく HCV RNA 陽性(Real time PCR 法)で 36 週までに陰性化がなく、かつ ALT・AST が正常化しない症例は 36 週で治癒目的の治療は中止することとし次世代の薬剤による治癒を期待することとした。また、50 歳以上の女性、血小板が 13 万以下または F3 の症例は投与開始 9 週目以降に HCV RNA が陰性化した症例は 72 週投与も考慮することを明示した。B 型慢性肝炎に関しては、35 歳未満と 35 歳以上に分けガイドラインを作成し 21 年度は、新たに核酸アナログ製剤の drug free の範囲を広げ e 抗原陽性・ $>7 \log \text{ copies/mL}$ の症例は、年齢に拘わらず e 抗原が陰性化後に HBV DNA が陰性化した症例は Sequential 療法（核酸アナログ製剤と IFN を 1 ヶ月併用し IFN をトータル 6 ヶ月投与し治療を中断する。）に切り替える治療法を追記した。また、核酸アナログ製剤の耐性株に対しては Lamivudine + Adefovir 併用療法が基本であるが、3 年以上経過しても HBV DNA が $4 \log \text{ copies/mL}$ 以上でトランスアミナーゼが 3IU/L 以上の症例は、Entecavir + Adefovir 併用法も治療の選択肢とした。Adefovir 投与が長期に伴い腎機能が悪化する症例は、隔日投与にする事も併記した。ウイルス性肝硬変に対する包括的治療については従来どおり代償性肝硬変は、IFN または Entecavir を主体とした治療でウイルス排除を目指し、非代償性肝硬変は、代償性肝硬変への改善を目標とした発癌予防を目指す治療法とした。慢性肝炎から肝硬変まで最新の基礎・臨床研究に基づいたガイドラインを作成し肝発癌率を減少させることを目的として研究を行った。

実態調査協力施設

札幌厚生病院消化器科
東北大学大学院医学系研究科消化器病態学
東京大学大学院生態防御感染症学
虎の門病院肝臓センター
武蔵野赤十字病院消化器科
信州大学医学部内科学講座
藤田保健衛生大学肝胆膵内科学
岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学
大阪府済生会吹田病院
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
広島大学大学院分子病態制御内科学
愛媛大学医学部第三内科学
新小倉病院内科
福岡大学医学部消化器内科学
大分大学医学部第一内科学
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・
生活習慣病学

A. 研究目的

I、統一研究

平成 21 年度は、全国の研究分担員・研究協力員の施設で研究されたエビデンスデータに基づき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ガイドラインを作成した。このガイドラインが広く治療が施行され多くの症例に役立つ事を目指し、我が国で増え続けた C 型肝炎及び B 型肝炎ウイルスによる慢性肝炎、肝硬変への総合的なガイドラインを作成し標準的な治療法を検討・作成した。

B. 研究方法

I、統一研究

上記施設においてガイドライン作成のためエビデンスデータを作成し各テーマの成績の集積と解析を行った。これらの治療法、治療成績をもとに B 型及び C 型肝炎に対する治療法についてのガイドラインの修正、補足を行った。

II、個別研究

班員、班友の創意工夫に基づいて、それぞれの研究方法により施行した。

C. 研究結果

I、統一研究

C 型肝炎の初回治療

C 型肝炎に対する初回投与のガイドラインでは（表 1）平成 21 年度は、新たに 1b・高ウイルス量症例では、IFN β + Ribavirin 併用療法¹⁾²⁾の 48 週～72 週が標準投与法に追加となった。一方、Genotype 2 の高ウイルス量症例は、IFN β + Ribavirin 併用療法³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾の 24 週間投与を標準投与法の中に追加となった。低ウイルス量については従来法どおりで Genotype 1 に関しては、IFN 単独療法の 24 週間投与、あるいはペグ IFN α 2a の 24 週から 48 週間投与を標準投与とした。低ウイルス量の Genotype 2 に関しては、IFN の 8 週から 24 週間連日及び間歇投与法、あるいはペグ IFN α 2a の 24 週から 48 週間投与が標準投与である。

C 型肝炎に対する再治療のガイドラインの基本概念は（表 2）、初回治療の無効の要因を検討し治療目的の治療か、進展予防（発癌予防目的）を目指した ALT 値と AFP 値⁷⁾の正常化あるいは安定化の為の治療法かを選択すべきである。

治療目的の再治療ガイドライン

1. 初回 1 型高ウイルス量症例で IFN 単独療法での再燃・無効例の再投与は、IFN とリバビリン併用療法 48 週～72 週間投与⁸⁾⁹⁾が治療の基本である。

2. 初回 1 型高ウイルス量症例で IFN + Ribavirin 併用療法再燃（治療後 36 週までに HCV-RNA 陰性化例）への再投与は IFN (α または β) - IFN + Ribavirin 併用療法 72 週間投与が望ましい。

3. 初回低ウイルス量症例で IFN 再燃・無効例への再投与は IFN + Ribavirin 併用療法が治療の基本である。

4. うつ病・うつ状態など IFN α が不適応および PEG-IFN α + RBV 併用療法でうつ状態が出現した症例に対しては IFN β + RBV 併用療法を選択する

5. Ribavirin 併用療法を行う場合には治療効果に

寄与する宿主側の因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、IL-28 の SNP および、ウイルス側の因子である遺伝子 (Core 領域 70 と 91 番目のアミノ酸置換, ISDR 変異)⁷⁾、Real time PCR 法によるウイルス量などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

進展予防(発癌予防)の治療ガイドライン

1. Ribavirin 併用療法の非適応例あるいは Ribavirin 併用療法で無反応例では、発癌予防目的の IFN の長期投与が望ましい。なお、IFN α 製剤 (Peg 製剤を除く) は、在宅自己注射が可能。

2. IFN 非適応例および IFN で ALT 値、AFP 値の改善が得られない症例は肝保護剤(SNMC¹¹⁾、UDCA¹²⁾、瀉血療法を単独あるいは組み合わせで治療する。

3. 進展予防(発癌予防)を目指した治療の ALT 目標値は stage 1 (F1)では、持続的に基準値の 1.5 倍以下に control する。stage 2-3 (F2~F3)では、極力正常値 ALT \leq 30IU/L に control する。

さらに C 型慢性肝炎治療の補足として (表 3)、平成 21 年度は次世代の薬剤治療を見据え現治療の中止基準を提示した。

中止基準

Peg-IFN α +Ribavirin 併用療法を行っても投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 1/100 以下に低下がなく HCV RNA が陽性(Real time PCR 法)で、36 週までに陰性化がなく、かつ ALT・AST が正常化しない症例は 36 週で治癒目的の治療は中止する。

C 型慢性肝炎治療の補足

1 型高ウイルス症例への Peg-IFN α +Ribavirin 併用療法の投与期間延長(72 週間投与)の基準：投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 1/100 以下に低下¹³⁾するが、HCV RNA が陽性 (Real time PCR 法)で、36 週までに陰性化した症例ではプラス 24 週 (トータル 72 週間)¹⁴⁾に投与期間を延長する。(尚、50 歳以上の女性、血小板が 13 万以下の症例、または肝生検で F 3 の症例では投与開始 9 週目以降に HCV RNA が陰性化した症例では 72 週間投与も考慮する)

2. 1 型高ウイルス症例への Peg-IFN α +Ribavirin 併用療法で、投与開始 36 週後に HCV RNA が陽性(Real time PCR 法)でも ALT 値が正常化例は、48 週まで継続治療を行い、治療終了後の長期 ALT 値正常化維持を目指す。

3. Peg-IFN α + Ribavirin 非適応例・無反応例に対する IFN 単独長期療法は、最初の 2 週間は通常量の連日または週 3 回間歇投与とし、最大 8 週間で HCV RNA が陰性化しない症例は通常量の半分量を長期投与する¹⁵⁾。

肝炎の治癒および・発癌抑制を目指した血 ALT

正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

(表 4)

従来と同様に、血小板と ALT 値を基準にして 4 つの群に分けている。ALT 値正常症例に対する治療効果の検討では、ALT 値異常例と同等の治療効果が得られている。従って、血小板が 15 万以上で ALT 30 IU/L 以下の症例では、2 ヶ月から 4 ヶ月ごとに血清 ALT 値をフォローし異常を呈した時点で完治の可能性・発癌リスクを考慮して抗ウイルス療法を考慮した。一方、血小板 15 万未満の症例は、線維化がかなり進行している症例が存在することから、可能であれば肝生検を施行し F2/A2 以上の症例に抗ウイルス療法を考慮した。一方、ALT 値が 31 から 40 IU/L に関しては、血小板 15 万以上で、65 歳以下の症例は、抗ウイルス療法治療を考慮した。血小板 15 万未満に関しては、慢性肝炎の治療に準じることとした¹⁶⁾¹⁷⁾。

(2) B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

B 型慢性肝炎は、自然経過でも HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョンし HBV-DNA 量が低値となり肝炎の安定化が見込まれるため 35 歳未満と 35 歳以上に分けて治療法を検討した。

35 歳未満の治療のガイドライン (表 5)

治療対象は、ALT \geq 31 IU/L で HBe 抗原陽性は、HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上、HBe 抗原陽陰性は、4 log copies/mL 以上、肝硬変症は、3 log copies/mL 以上の

症例である。HBe 抗原陽性で 7 log copies/mL 以上の症例は、我が国では母子感染例、すなわち Genotype C の症例が多く、IFN 抵抗例も多く認められる。しかし、核酸アナログ製剤を 35 歳未満から長期に投与することとなる為、出来るだけ短期間で HBe 抗原の陰性化及び HBV DNA 量が低値となる治療法が望まれるため IFN 療法(24-48 週)が第一選択ではあるが、基本的には、3 ヶ月以上の長期投与が望ましく最大 6 ヶ月の治療を標準投与とした。また、IFN- α 製剤の在宅自己注射が可能であり QOL の面からも在宅自己注射を推奨する。IFN 投与では血清トランスアミナーゼ(ALT 値)の改善や HBV DNA 量の低下が見られない症例も多く認められることから、Entecavir の単独療法、HBe 抗原の陰性化と HBV DNA 量の低下を目指した。さらに今年度は、drug free も考え e 抗原が陰性化し HBV DNA が陰性化した症例は Sequential 療法に切り替えることを盛り込んだ。e 抗原陽性例でも 7 log copies/mL 未満の症例に関しては、IFN の長期投与とした。一方、HBe 抗原陰性 7 log copies/mL 以上の症例で ALT 値が 31 IU/L 以上を繰り返す症例では、Sequential 療法とした。更に、HBe 抗原陰性 7 log copies/mL 未満の症例では、経過観察が大部分であるが ALT 値が 31 以上を繰り返す症例は、進行例であることを考え Entecavir、IFN24 週長期投与とした。

35 歳以上の B 型慢性肝炎治療のガイドラインは (表 6)、特に HBe 抗原陽性で、7 log copyies/mL 以上の症例では、IFN での HBe 抗原陰性化は得られにくいことから、Entecavir 療法を第一選択とした。

しかし、Entecavir 耐性株の出現も考えられ e 抗原が陰性化し HBV DNA が陰性化した症例は Sequential 療法に切り替えることを盛り込んだ。7 log copies/mL 未満は、ウイルス量が少ないことから Entecavir を第一選択とし、第二選択として IFN 長期投与とした。一方、35 歳以上で e 抗原陰性例の 7 log copies/mL 以上では、Entecavir の単独投与により長期 ALT 値の正常化が得られることから Entecavir を選択とし、7 log copies/mL 未満でも Entecavir を選択肢とした。

基本的なガイドラインに加えて、平成 21 年度の **B 型慢性肝炎治療のガイドラインの補足-1** として (表 7.8)

- 1.B 型慢性肝炎の治療は、35 歳未満は drug free を目指して IFN あるいは Sequential 療法を基本とする。35 歳以上は、HBV DNA の持続的陰性化を目指して初回核酸アナログ製剤を Entecavir とする。尚、IFN・sequential 治療とは 核酸アナログ治療で e 抗原が陰性化した (または陰性症例) 症例で drug free にするため IFN と核酸アナログを 1 ヶ月間併用しトータル IFN 6 ヶ月使用し治療を中断する治療と定義する¹⁸。
- 2.B 型肝炎は、HBV genotype により治療効果が異なり genotype を測定して治療法を決定することが望ましく特に、genotype A, B は、35 歳以上でも IFN の効果が高率であることから、第一選択は IFN 投与が望ましい。
- 3.IFN の投与期間は、24 週間¹⁹⁾を原則とするが、有効症例 (HBV DNA 低下、ALT 値正常化) は、48 週間投与が望ましい。
- 4.Lamivudine 及び Entecavir 耐性株に対しては、Lamivudine+Adefovir 併用療法²⁰⁾²¹⁾²²⁾を基本とするが、今年度からは 3 年以上経過しても HBV DNA が 4 log copies/mL 以上かつ ALT・AST が 31 IU/L 以上の症例は、Entecavir+Adefovir 併用療法も選択肢とした。
5. Lamivudine、Adefovir、Entecavir のいずれの薬剤にも耐性株が出現した症例に対しては、Entecavir+Adefovir 併用療法も選択肢のひとつとなる。
- 6.Adefovir 併用に伴い腎機能が悪化する症例は、Adefovir を隔日投与にする。
- 7.IFN 在宅自己注射可能な症例は、QOL を考慮して在宅自己注射を推奨する。
- 8.肝硬変症および肝細胞癌治療後の症例も、核酸アナログの治療を行う。
- 9.抗ウイルス療法は、ALT 値が ≥ 31 IU/L の場合に考慮する。35 歳以上では F2 以上の進行例や ALT<31IU/L でもウイルス増殖が持続する症例は抗ウイルス療法の対象となる。しかし、高齢者や HBe 抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法 (SNMC¹¹⁾、UDCA¹²⁾等) で経過をみること

も可能である。

10.Lamivudine 投与中で HBV DNA の陰性化が持続する場合は、原則 Entecavir に切り替える。また、Entecavir の耐性変異がないことを確認することが望ましい。

11.Lamivudine から Entecavir に切り替える場合は、HIV が合併していないことを確認してから Entecavir を使用する。

12.HIV 合併症例は、Entecavir の使用により HIV 耐性ウイルスが出現する可能性があるため Entecavir は使用できない。

13.HBV DNA 量が低値・ALT 値が正常であっても免疫抑制作用のある薬剤や抗がん剤投与時には HBV DNA 量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。

Lamivudine 投与中の B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の治療のガイドライン (表 9)

現在も Lamivudine が投与されている症例は、すでに 3 年以上の長期²³⁾²⁴⁾であるため平成 21 年度からは Lamivudine の投与期間を撤廃した。2.1 log copies/mL 未満が持続する症例は、Lamivudine の変異株も少ないことから、原則 Entecavir の 0.5mg/day に切り換えとした。一方、2.1 log copies/mL 以上の症例で現在、Lamivudine の変異株が無い症例は Entecavir の 0.5mg/day に切り換え可能とした²⁵⁾。しかし、Lamivudine の変異株が既にあり、viral breakthrough を認めた症例に関しては、Lamivudine に更に Adefovir 10mg/day を追加併用投与しより肝機能の安定化を図ることとした。

肝硬変に対する包括的治療のガイドライン(表 10)

従来どおり代償性肝硬変は、IFN または Entecavir を主体とした治療でウイルス排除を目指し、非代償性肝硬変は、代償性肝硬変への改善を目標とした発癌予防を目指す治療法とした。

C 型代償性肝硬変症に関しては、1b・高ウイルス量以外の症例では、IFNβ 製剤・α 製剤とし、1b・高ウイルス量は、20 年度から IFNα 製剤投与も認可され、の長期投与によりウイルス排除(治癒)・AST/ALT

値の正常化を目指す。また、IFN の治療期間は、慢性肝炎と同様に 1 年、あるいは 1 年以上の投与とし投与期間が長い程治療効果が良いことから 36 週以上を推奨した。またこれらの治療によって治癒にいたらなくても、AST/ALT 値が正常化することも重要なことであり、AST/ALT 値の正常化を維持するためにも上記 IFN 療法が施行されることが望ましい。B 型肝硬変症(代償性・非代償性)は、Entecavir にて HBV DNA 量の陰性化を継続させ AST/ALT 値の正常化を目指した。Lamivudine または Entecavir 耐性株出現例では、Lamivudine+Adefovir 併用療法とする。)一方、肝機能を維持し肝発癌抑制を目指すガイドラインとしては、肝庇護剤による治療としてグリチルリチン製剤・ウルソデオキシコール酸等による治療を単独または組み合わせて施行する。また、分岐鎖アミノ酸製剤²⁶⁾による発癌抑制の為の治療としてリーバクトまた瀉血療法も導入し、更に栄養補助療法により肝機能の安定を目指すこととした。

肝硬変症の治療に対する補足 (表 11)

1. C 型代償性肝硬変症に対する IFN の投与法は、初回投与量 600 万国単位をできる限り連日投与(2-8 週間)し、その後慢性肝炎同様 48 週以上の長期投与が望ましい。

2. C 型代償性肝硬変症に対する IFN 投与で、12 週以上経過しても HCV RNA が陰性化しない症例は発癌予防を目指した 300 万国単位による長期投与を行うべきである。(9)論文発表参照)

3. 血小板値が 5 万以下の C 型肝硬変症では IFN の治療効果を十分検討の上、脾摘手術あるいは脾動脈塞栓術を試行後 IFN 治療を行う方が望ましい。(10)論文発表参照)

4. 発癌予防をめざす場合には AST・ALT 値、AFP 値の改善を目指し、IFN のみでなく肝庇護剤(SNMC¹¹⁾、UDCA¹²⁾、瀉血療法、分岐鎖アミノ酸製剤²⁶⁾を単独あるいは組み合わせて治療する。

II、個別研究

(1) B 型肝炎

吉岡らは、患者さんへの侵襲性が少ない Fibroscan に

よる肝硬度の測定は、B 型慢性肝炎において肝硬度と肝線維化 stage は有意に相関していた。核酸アナログ治療群では治療前に比べて 1 年後、2 年後、3 年後の肝硬度は有意に低下していたことから B 型慢性肝炎において自然経過や核酸アナログ治療による肝線維化 stage の変化の評価に有用であることを報告した。治療前因子では治療効果予測は困難であったが、IFN 治療中に HBV DNA の増殖抑制が十分に得られない症例では、SVR になりにくいと思われたことを報告した。森脇らは、B 型非代償性肝硬変症例 8 例（男性 5 例、女性 3 例、平均年齢 55 歳）。抗ウイルス剤はラミブジン 4 例、エンテカビル 4 例を使用し、2 例は break through hepatitis のためアデホビルを併用した。いずれの症例も抗ウイルス剤の投与は安全に施行できた。抗ウイルス剤の投与により肝予備能の回復する症例が半数以上認められた。HCC の有無が効果に影響を与える因子と考えられた。非代償性肝硬変においても抗ウイルス療法は安全かつ有効な治療であり、積極的に投与すべきと報告した。上野らは Lamivudine 耐性患者に対する Adefovir 併用療法の長期成績及び耐性メカニズムの解析を行い Lamivudine 耐性 B 型肝炎患者に対する Adefovir 併用投与の有効性は高く、特に genotype B の患者では早期に HBV DNA 陰性化が得られ、Lamivudine + Adefovir 耐性例には Lamivudine + Tenofovir が有効であったことを報告した。

(2) C 型肝炎

四柳らは、C 型肝炎キャリアで初診時 ALT 値 ≤ 30 IU/L の症例の自然経過をみると ALT 20 IU/L 未満で経過する症例 35 例中 7 例 (20%) 認めこれらの症例は観察開始時と最終値の Hb、plt に差を認めなかった。また、いずれも Genotype 1b であったことを報告した。桶谷らは、C 型肝炎透析患者におけるトランスアミナーゼ値と UDCA の効果を検討し HCV 陽性透析患者では、ALT 値が 15 IU/L 以上を呈した場合に血小板数が著明に減少したことから、ALT 値 15 IU/L 以上が治療対象と考えられた。UDCA は HCV 陽性透析患者の ALT 値低下に有効であり、インターフェロン治療の適応とならない C 型肝炎透析患者には UDCA

による加療を考慮すべきことを報告し今後腎透析患者での治療の指針を報告した。田中らは、網羅的サイトカイン測定による C 型肝炎の Peg-IFN & RBV 併用療法治療効果と免疫応答との関連に関する検討 SVR や NR と関連するサイトカイン (IL-10, IL-12, MIP1 β) を同定した。泉らは、Genotype 1b 型高 HCV RNA 量例に対して 12 週までに Real-time PCR HCV RNA が陰性化した症例は、48 週間治療によって再燃する例は、高齢者、女性であり、リバビリン投与が不十分であることが一因と考えられた。72 週間治療では、SVR 率の改善がみられたことを報告した。芥田らは、HCV Core aa70 置換から見たプロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法の治療効果を検討し Core aa70 置換は 3 剤併用療法 (24 週間 study) における SVR に寄与するウイルス学的独立要因であることが確認された。今後は、宿主要因の IL-28B も含めてウイルス・宿主・治療の多方面から更なる検討をする必要があることを報告した。清家らは高齢者低ウイルス量 C 型肝炎に対する IFN β 治療の有用性を検討し高齢者で合併症を有する低ウイルス量 C 型肝炎症例では IFN β 単独療法は安全で有用で、開始後 1 週間の HCV RNA 陰性化が得られれば 8 週間連続など IFN β 単独投与で十分な効果が得られ一方、投与開始後 2 週間の HCV RNA 陰性化が得られない場合は単独治療では陰性化は得られないため他の治療法に変更を考慮すべきであることを報告した。恩地らは、愛媛肝炎ネットにおける HCV genotype 2 型 C 型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の SVR 率は初回治療 74%、再治療 64% であり年齢 (60 歳未満)、ペグインターフェロンの adherence (80% 以上) が SVR の寄与因子であることを報告した。竹原らは、genotype 2 型を多施設 (大阪府) で検討し SVR には血小板数と RVR が寄与しており、薬剤投与量による治療効果への影響は認められなかったことを報告した。野村らは、肝癌治療後の C 型肝炎に対するインターフェロン治療効果別に再発に対する影響は確認できなかったが、肝癌治療後のインターフェロン療法は SVR を達成することにより生命予後が改善できたことを報告した。

D. 考察

I、統一研究

平成 21 年度のガイドラインを作成するため班員・班友の施設での基礎研究と臨床データを統一研究として集積しエビデンスデータを参考にして作成した(各共同研究報告書を参照)。C 型慢性肝炎の治療では、今年度から IFN β + Ribavirin 併用療法が genotype 1b, 高ウイルス量症例では、48-72 週、genotype 2, 高ウイルス量症例では、24 週投与が可能となり IFN α 不適応症例への治療の選択範囲が広くなった。また、次世代薬剤の効果を期待し現治療法の中止基準も提示した。B 型慢性肝炎のガイドラインでは、従来どおり 35 歳の年齢により治療法が異なっているが、今年度からは、drug free を意識した治療法をさらに盛り込んだ。来年度以降に班員・班友からのデータをさらに集積し研究を進めていく必要があると考えている。さらに肝硬変に対する包括的治療のガイドラインを充実させ今年度は、治療基準を明確に提示した。

II、個別研究

C 型慢性肝炎に対する治療の主体である Peg-IFN + Ribavirin 治療効果に関する因子についての検討が基礎及び臨床で進められており今年度は、特に HCV 遺伝子の変異が治療に関係する因子で事前に検討することは、個々の患者における治療法を決定する上でも重要な因子と確立した。一方、B 型慢性肝炎では、急性増悪時の治療として核酸アナログ製剤と IFN が良効である。ことや de novo B 型急性肝炎の救命率の向上を目指した検討が行われ次年度は、全国への啓蒙活動が必要と思われた。肝硬変に対しては、ウイルス排除を目指した治療を行うために血小板値を上昇させる脾臓摘出術・PSE などの研究もされ肝硬変でも C 型肝炎が治癒できる可能性が高まり肝硬変でも安全に治療を行えるようさらなる研究が急務であると思われた。

E. 結論

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は、慢性肝炎から肝硬変まで一連の

ガイドラインを作成し、将来的に我が国の発癌例が減少することを目的とした研究班であることから B 型および C 型慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足修正^{27) 28)}し、肝硬変を含めた治療のガイドラインを作成した。慢性肝炎に関しては原則的に抗ウイルス剤を主体とした治療をガイドラインとして提示した。さらに、ガイドラインでの基本的な治療を念頭に入れ、その上で個々の症例に対する治療を考慮する際にガイドラインの補足を参考に治療法を決定していただきたい。肝硬変に対する治療のガイドラインは、予後を考慮に入れながら治療を選択していただきたい。

今後これらのガイドラインを基に B 型、C 型肝炎の治療が進められ、医療格差の是正、医療経済への効率的還元がなされるものと考えられる。またこれらのガイドラインを基に今後治療を進めていくが、その治療効果を常に検討しながら改訂していく必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 鈴木文孝他：C 型肝炎（病態、診断、予後）、ウイルス量・型・変異 第 45 回日本肝臓学会総会 コンセンサスミーティング 2C 型肝炎 神戸 2009.6
- 2) 伊藤義人他：自然経過と IFN 治療適応（高齢者・PNLT を含む）第 45 回日本肝臓学会総会 コンセンサスミーティング 2 C 型肝炎 神戸 2009.6
- 3) 朝比奈靖浩他：C 型肝炎治療：ペグインターフェロン・リバビリン併用療法 第 45 回日本肝臓学会総会 コンセンサスミーティング 2 C 型肝炎 神戸 2009.6
- 4) 平松直樹他：C 型肝炎に対する治療方針のコンセンサス 第 45 回日本肝臓学会総会 コンセンサスミーティング 2 C 型肝炎 神戸 2009.6
- 5) 荒瀬康司他：核酸アナログ治療での現状および最新の進歩と今後の展望 第 45 回日本肝臓学会総会 コンセンサスミーティング 1B 型肝炎 神戸 2009.6

- 6) 茶山一彰他：治療方針のコンセンサス 第45回日本肝臓学会総会 コンセンサスミーティング 1 B型肝炎 神戸 2009.6
- 7) 鈴木義之他：慢性肝炎治療ガイドラインの変遷と検証 第13回日本肝臓学会大会 シンポジウム2肝炎ウイルス治療ガイドラインの検証 京都 2009.10
- 8) 高橋祥一他：C型慢性肝炎に対するPegIFN/Ribavirin併用療法の長期投与症例の検討-広島肝臓 study groupによる多施設共同研究より-第13回日本肝臓学会大会 シンポジウム2肝炎ウイルス治療ガイドラインの検証 京都 2009.10
- 9) 平松直樹他：C型肝炎に対するPeg/IFNRBV併用療法の治療ガイドラインについて 第13回日本肝臓学会大会 シンポジウム2肝炎ウイルス治療ガイドラインの検証 京都 2009.10
- 10) 朝比奈靖浩他：C型慢性肝炎の長期予後と治療成績から見たガイドラインの妥当性の検討 第13回日本肝臓学会大会 シンポジウム2肝炎ウイルス治療ガイドラインの検証 京都 2009.10

2. 論文発表

- 1) Katamura Y, Suzuki F, Akuta N, et al. Natural human interferon beta plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus and a high viral load. *Intern Med.* 2008; 47(21):1827-34.
- 2) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. The efficacy of short-term interferon-beta therapy for chronic hepatitis C patients with low virus load. *Intern Med.* 2008; 47(5):355-60.
- 3) Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, et al. The efficacy of short-term interferon-beta therapy for type C cirrhotic patients with genotype 2a and low virus load. *Intern Med.* 2008; 47(12):1085-90.
- 4) Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, et al. The efficacy of interferon-beta monotherapy for elderly patients with type C hepatitis of genotype 2. *Intern Med.* 2009; 48(16):1337-42.
- 5) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, et al. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin:

- reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. *Journal of Viral Hepatitis*, 2009
- 6) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Ishibashi H. Impact of early viral kinetics on pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin therapy in Japanese patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2009; 16; 346-351
- 7) Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R, et al. Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study. *Hepatol Res.* 2007 Jul;37(7):490-7.
- 8) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, et al. Prolonged treatment with pegylated interferon α 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan *Hepatol Res* 2009
- 9) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. A Matched Case-Controlled Study of 48 and 72 Weeks of Peginterferon Plus Ribavirin Combination Therapy in Patients Infected With HCV Genotype 1b in Japan: Amino Acid Substitutions in HCV Core Region as Predictor of Sustained Virological Response. *J Med Virol* 2009; 81:452-458
- 10) Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, et al. Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. *J Gastroenterol* 2009; 44: 52-963
- 11) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer.* 1997; 79: 1494-500.
- 12) Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut.* 2007; 56: 1747-53.
- 13) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN α -2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN α -2b plus ribavirin. *J Viral Hepatitis*, 2009; 16:578-585
- 14) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, et al. Effective

prediction of outcome of combination therapy with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin in Japanese patients with genotype-1 chronic hepatitis C using early viral kinetics and new indices. *J Gastroenterol* 2009 44:338-345

15) Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al. Interferon therapy for 2 years or longer reduces the incidence of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C viral infection. *Intervirology*. 2004; 47(6):355-361.

16) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, et al. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol*. 2005 ; 43: 599-605.

17) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res*. 2008 ; 38: 27-36.

18) 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.

19) 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(10):969-974.

20) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Virological response and hepatocarcinogenesis in lamivudine-resistant hepatitis B virus genotype C patients treated with lamivudine plus adefovir dipivoxil. *Intervirology*. 2008; 51: 385-93.

21) 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.

22) 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.

23) Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010 (in press)

24) Karino Y, Toyota J, Kumada H, et al. Efficacy and resistance of entecavir following three years of treatment in Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2010 (in press)

25) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al. Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment. *Hepatol Res* 2010 (in press)

26) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2006 ; 35: 204-14

27) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010; 40(1):1-7

28) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40(1): 8-13

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

表1.平成22年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (48-72週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys + Ribavirin : Copegus (48-72週間) IFN β : Feron + Ribavirin : Rebetol (48-72週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (24週間) IFN β : Feron + Ribavirin : Rebetol (24週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)

表2.平成22年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

C型慢性肝炎に対するIFNの再治療は初回治療での無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防)を目指したALT値とAFP値の正常化あるいは安定化のための治療法を選択すべきである。

治癒目的の再治療

1. 初回1型高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与はIFN (α または β) + Ribavirin併用療法48週間～72週間投与が、治療の基本である。
2. 初回1型高ウイルス量症例でIFN+Ribavirin併用療法再燃(治療後36週までにHCV-RNA陰性化例)への再投与はIFN+Ribavirin併用療法72週間投与が望ましい。
3. 初回低ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与はIFN+Ribavirin併用療法が治療の基本である。
4. うつ病・うつ状態などIFN α が不適応およびPEG-IFN α + Ribavirin併用療法でうつ状態が出現した症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を選択する。
5. Ribavirin併用療法を行う場合には治療効果に寄与するホスト側の因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、IL-28のSNPおよび、ウイルス側の因子である遺伝子(Core領域70,91の置換、ISDR変異)、Real time PCR法によるウイルス量などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

進展予防(発癌予防)の治療

1. Ribavirin併用療法の非適応例あるいはRibavirin併用療法で無反応例では、発癌予防目的のIFNの長期投与が望ましい。なお、IFN α 製剤(Peg製剤を除く)は、在宅自己注射が可能。
2. IFN非適応例およびIFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は肝底護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
3. 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値は stage 1 (F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2-3 (F2～F3)では、極力正常値ALT \leq 30IU/Lにcontrolする。

表3.平成22年のC型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足-1)

C型慢性肝炎に対する治療の中止基準

Peg-IFN α +Ribavirin併用療法を行っても投与開始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下の低下がなくHCV RNAが陽性(Real time PCR法)で、36週までに陰性化がなく、かつALT・ASTが正常化しない症例は36週で治癒目的の治療は中止する。

1. 1型高ウイルス症例へのPeg-IFN α +Ribavirin併用療法の投与期間延長(72週間投与)の基準:投与開始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下するが、HCV RNAが陽性(Real time PCR法)で、36週までに陰性化した症例ではプラス24週(トータル72週間)に投与期間を延長する。(尚、50歳以上の女性、血小板が13万以下の症例、または肝生検でF3の症例では投与開始9週目以降にHCV RNAが陰性化した症例では72週間投与も考慮する)
2. 1型高ウイルス症例へのPeg-IFN α +Ribavirin併用療法で、投与開始36週後にHCV RNAが陽性(Real time PCR法)でもALT値が正常化例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を目指す。
3. Peg-IFN α +Ribavirin 非適応例・無反応例に対するIFN単独長期療法は、最初の2週間は通常量の連日または週3回間歇投与とし、最大8週間でHCV RNAが陰性化しない症例は通常量の半分量を長期投与する。

表4.平成22年 肝炎の治療および発癌抑制を目指した血清ALT正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数 ALT値	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$
$\leq 30\text{IU/L}$	2-4ヵ月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で完治の可能性、 発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在する。 可能なら肝生検を施行しF2A2以上の例に 抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は2-4ヵ月毎に血清ALT値 を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法 を考慮。
31-40IU/L	65歳以下は抗ウイルス療法の考慮。	慢性肝炎治療に準じる。※

※遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常のC型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

表5. 平成22年 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで：

HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、
HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上
肝硬変では、3 log copies/mL以上

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

* Entecavirを使用しe抗原が陰性化しHBV-DNAが陰性化した症例は Sequential療法に切り替え、drug freeをめざす

表6. 平成22年 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで：

HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、
HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上
肝硬変では、3 log copies/mL以上

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

* Entecavirを使用しe抗原が陰性化しHBV-DNAが陰性化した症例は Sequential療法に切り替え、drug freeをめざす

表7. 平成22年 B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-1）

1. B型慢性肝炎の治療は、35歳未満はdrug freeを目指してIFNあるいはSequential療法を基本とする。35歳以上は、HBV DNAの持続的陰性化を目指して初回核酸アナログ製剤をEntecavirとする。尚、IFN・sequential治療とは 核酸アナログ治療でe抗原が陰性化した（または陰性症例）症例で drug freeにするためIFNと核酸アナログを1ヶ月間併用しトータルIFN6ヵ月使用し治療を中断する治療と定義する。
2. B型肝炎は、HBV genotypeにより治療効果が異なるため、genotypeを測定して治療法を決定することが望ましく、特に、genotype A, Bは、35歳以上でもIFNの効果が高率であることから、第一選択はIFN投与が望ましい。
3. IFNの投与期間は、24週間を原則とするが、有効症例（HBV DNA低下、ALT値正常化）は、48週間投与が望ましい。
4. Lamivudine及び Entecavir耐性株に対しては、Lamivudine+Adefovir併用療法を基本とする。しかしLamivudine+Adefovir併用療法を行って3年以上経過してもHBV DNAが4log copies/mL以上でかつALTあるいはASTが ≥ 3 IU/Lの症例はEntecavir+Adefovir併用療法も選択肢のひとつとなる。
5. Lamivudine、Adefovir、Entecavirのいずれの薬剤にも耐性株が出現した症例に対しては、Entecavir+Adefovir併用療法も選択肢のひとつとなる。

表8. 平成22年 B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-2）

6. Adefovir併用療法を長期に行い、腎機能が悪化する症例では、Adefovirは隔日投与にする。
7. IFN在宅自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。
8. 肝硬変および肝細胞癌治癒後の症例も、核酸アナログの治療を行いHBV DNAを低下させ再発予防を目指す。
9. 抗ウイルス療法は、ALT値が ≥ 3 IU/Lの場合に考慮する。35歳以上ではF2以上の進行例にはALT < 3 IU/Lでもウイルス増殖が持続する症例は抗ウイルス療法の対象となる。しかし、高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法（SNMC、UDCA等）で経過をみることも可能である。
10. Lamivudine投与中でHBV DNAの陰性化が持続する場合は、原則Entecavirに切り替える。また、Entecavirの耐性変異がないことを確認することが望ましい。
11. LamivudineからEntecavirに切り替える場合は、HIVが合併していないことを確認してからEntecavirを使用する。
12. HIV合併症例は、Entecavirの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるためEntecavirは、使用できない。
13. HBV DNA量が低値・ALT値が正常であっても免疫抑制作用のある薬剤や抗がん剤投与時にはHBV DNA量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。

表9. 平成22年 Lamivudine投与中B型慢性肝炎患者に対する
核酸アナログ製剤治療ガイドライン

HBV DNA量	治療法	
< 2.1 log copies/mL 持続	原則 Entecavir 0.5mg/日 に切り替え	
≥ 2.1 log copies/mL	* VBT なし	Entecavir 0.5mg/日に 切り替え可
	* VBT あり	Adefovir 10mg/日併用

* VBT: viral breakthrough

表10. 平成22年 ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

代償性肝硬変は、IFNまたは Entecavirを主体とした治療でウイルス排除。
非代償性肝硬変は、代償性肝硬変への改善を目標とした発癌予防。

1. 原因ウイルスの駆除及びウイルスの減少によりAST・ALT値の正常化を目指す。
 - a) C型代償性肝硬変

1b・高ウイルス量以外	{ IFN β : Feron IFN α : Sumiferon
1b・高ウイルス量	IFN α : Sumiferon
 - b) B型肝炎肝硬変
(代償性・非代償性) Entecavir (LamivudineまたはEntecavir耐性株出現例
ではLamivudine + Adefovir併用療法とする。)
2. 肝機能の維持(AST・ALT値、アルブミン値を改善)し肝発癌の抑制を目指す。
 - a) 肝底護剤 SNMC、UDCA、等
 - b) 分岐鎖アミノ酸製剤 Livact
 - c) 瀉血療法
3. 栄養補助療法(非代償性肝硬変)により肝機能の安定化を目指す。

表11. 平成22年 肝硬変に対するガイドライン補足

1. C型代償性肝硬変に対するIFNの投与法は、初回投与量600万国際単位をできる限り連日投与(2-8週間)し、その後慢性肝炎同様48週以上の長期投与が望ましい。
2. C型代償性肝硬変に対するIFN投与で、12週以上経過してもHCV RNAが陰性化しない症例は発癌予防を目指した300万国際単位による長期投与を行うべきである。
3. 血小板値が5万以下のC型肝硬変ではIFNの治療効果を十分検討の上、脾摘手術あるいは脾動脈塞栓術を試行後IFN治療を行う方が望ましい。
4. 発癌予防をめざす場合にはAST・ALT値、AFP値の改善を目指し、IFNのみでなく肝底護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法、分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせて治療する。