

201125001B

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

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

(H21-肝炎—一般—001)

平成 21 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 田中榮司

平成 24 (2012) 年 3 月

## 目次

I. 総合研究報告	
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 . . . . .	1
	(信州大学 田中榮司)
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	19
IV. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . .	29

# I. 総括研究報告書

# 厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

## 総合研究報告書

### 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（H21-肝炎一般-001）

研究代表者 田中榮司 信州大学医学部内科学第二講座 教授

#### 研究要旨

核酸アナログ薬はB型肝炎の治療薬として広く使用されている。しかし、同薬を使用してもウイルスを完全に排除することは困難であり、治療中止に伴う肝炎の再燃が問題点として残されている。しかし、中止後、いつ頃の様な形で肝炎が再燃するかは必ずしも明らかにされてはいない。また、中止後に肝炎が再燃しない症例や再燃しても軽度で最終的に安定化する症例も少なからず存在するが、このような症例を効率よく見分ける方法も確立されていない。今回我々の研究班では、より効率的で安全な核酸アナログ薬の中止を目指して核酸アナログ薬中止例の解析を行った。また、非中止例を対象に、どの程度の割合で中止が可能になるかも検討した。さらに、核酸アナログ薬中止時にインターフェロン（IFN）を併用することの有用性を予備的に検討した。これらの研究によりB型肝炎の核酸アナログ薬治療をより効率的なものにすることが可能である。さらに、この成果は患者の負担軽減や医療費の節約に繋がることが期待される。

核酸アナログ薬中止例を対象に、中止後の経過の特徴と非再燃の条件を後向きおよび前向きに検討した。その結果、以下のことが明らかになった。①中止後にALT値が80 IU/L以上、またはHBV DNA量が5.8 log copies/ml以上となる場合は最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く可能性は低く、核酸アナログ薬による再治療を考慮する必要がある。②HBV DNA量の十分な低下とHBe抗原の陰性化は中止の必要条件である。③中止に際し核酸アナログ薬の2年以上の投与が望ましい。④中止時のHBs抗原量とHBコア関連抗原量をスコア化し、総スコアから低リスク群、中リスク群、高のリスク群に分けることが可能であり、予測成功率は低リスク群が80～90%、中リスク群が約50%、高リスク群が10～20%であった。これらの成績を基に「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012」を作成した。この指針では、核酸アナログ薬の中止を検討する際に、中止成功の可能性が高い症例や逆に治療を継続すべき症例を明らかにすること、さらに、中止後の経過観察の指標を設定することにより核酸アナログ薬中止に伴うリスクを極力回避することを目指した。

核酸アナログ薬の投与期間別にみた再燃リスク群別頻度の推移では、核酸アナログ薬を長期に投与しても単純中止が可能になる症例は少ないことが明らかになった。このため、drug free 症例を増やすには、IFN治療を併用するなどのより積極的な中止方法の開発が必要と考えられた。

IFN治療を併用して核酸アナログ薬を中止時にする方法の予備的な検討では、著効を得るための条件が一部明らかになった。この中にはHBe抗原の陰性化、HBV DNA量の十分な低下、核酸アナログ薬の長期投与などが含まれる。IFNの併用療法については、IFNの投与方法も含め今後さらに検討する必要がある。

#### 《研究分担者》

鈴木 義之  
虎の門病院肝臓センター 医長  
新海 登  
名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床研究医  
平松 直樹  
大阪大学大学院医学研究科 講師  
狩野 吉康  
JA北海道厚生連札幌厚生病院 副院長  
柘植 雅貴  
広島大学自然科学研究支援開発センター 助教  
今関 文夫  
千葉大学医学部 准教授  
髭 修平  
北海道大学病院 講師

八橋 弘  
国立病院機構長崎医療センター 部長  
齋藤 正紀  
兵庫医科大学 講師

#### 《研究協力者》

藤原 圭  
名古屋第二赤十字病院 医師  
鳥居 信之  
東京女子医科大学 講師  
松本晶博  
信州大学医学部 委嘱講師  
吉澤 要  
信州大学医学部 特任教授

## A. 研究目的

近年 B 型肝炎の治療に導入された核酸アナログ薬は HBV の増殖を強力に抑制する。このため、多くの症例で血中 HBV DNA 量は速やかに低下し ALT 値の正常化がもたらされる。さらに、組織学的な改善が得られ肝発癌率が低下することや、経口薬で副作用も少ないことから臨床的に広く使用されている。しかし、核酸アナログ薬を使用してもウイルスを完全に排除することは困難であり、本治療薬には耐性株の出現や治療中止に伴う肝炎の再燃が問題点として残されている。この原因の一つとして、血中の HBV DNA 量が低下しても HBV 複製の起源となる肝細胞核内の HBV cccDNA 量はほとんど減らず、これが長期に残存することが挙げられている。

B 型肝炎の核酸アナログ薬治療において、同薬の中止はしばしば肝炎の再燃を伴うため安易な中止はすべきでないとされている。しかし、中止後、いつ頃どの様な形で肝炎が再燃するかは必ずしも明らかにされてはいない。また、中止後に肝炎が再燃しない症例や再燃しても軽度で最終的に安定化する症例も少なからず存在するが、この様な症例を効率よく見分ける方法も確立されていない。

今回我々の研究班では、より効率的で安全な核酸アナログ薬の中止を目指して核酸アナログ薬中止例の解析を行った。また、非中止例を対象に、どの程度の割合で中止が可能になるかも検討した。さらに、核酸アナログ薬中止時にインターフェロン (IFN) を併用することの有用性の予備的な検討を行った。

これらの研究により B 型肝炎の核酸アナログ薬治療をより効率的なものにすることが可能である。さらに、この成果は患者の負担軽減や医療費の節約に繋がることが期待される。

## B. 研究方法

### 1) 核酸アナログ薬単純中止例の検討

B 型慢性肝炎の核酸アナログ薬治療例で、同治療を単純中止し、その後 6 ヶ月以上経過観察可能であった症例を対象とした。後向き検討では 126 例、前向き検討では 31 例を解析した。各症例について、中止時の HBV DNA 量、HBe 抗原・抗体、HBs 抗原量、HB コア関連抗原量を測定した。中止成功は、最終的に非活動性キャリアの状態、すなわち ALT が 30 IU/L 未満かつ血中 HBV DNA が 4.0 log copies/ml 未満に落ち着くこととした。

### 2) 核酸アナログ薬非中止例の経過

B 型慢性肝炎の核酸アナログ薬治療例で、同治療を中止しなかった 306 例を前向きに経過観察し、どの程度の割合で同薬の中止が可能になるかを検討した。

### 3) 中止時に IFN を併用することの有用性の検討

核酸アナログ薬中止を目的に IFN のシーケンシャル療法を行った 58 例を対象に、本療法の有用性および著効となる条件を予備的に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部倫理委員会および各分担研究者および協力者の施設の倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1) 核酸アナログ薬単純中止例の検討

核酸アナログ薬単純中止例の後向き検討で対象とした 126 例の内訳を表 1 に示した。年齢中央値は 46 歳、性別は男性が 2/3 を占めた。遺伝子型は C が大多数を占め、治療薬はラミブジン (LAM) 単独例が圧倒的に多かった。

肝炎再燃をどのように定義し中止後の経過観察をどのように行うかは、核酸アナログ薬

の中止を考える上での要点である。最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く症例においても約 2/3 では一過性の ALT または HBV DNA の異常値が出現するので、中止後の経過観察で ALT または HBV DNA の異常値が出現しても軽度の上昇であれば再治療を行わずに経過をみる事が可能である。しかし、どこまでなら経過をみて良いのかの基準はこれまで明らかにされていない。この点を明らかにするため、核酸アナログ薬中止後の ALT 値と HBV DNA 量の推移を平均値と最高値で評価した。この結果、両者とも平均値と最高値の間にきわめて強い相関があり、ROC 解析では平均 ALT 値の 30 IU/L は最高 ALT 値の 79 IU/L に、一方、平均 HBV DNA 量の 4.0 log copies/ml は最高 HBV DNA 量の 5.7 log copies/ml に相当した (図 1)。この結果から、中止後に ALT 値が 80 IU/L 以上になる場合は平均値が 30 IU/L を超える可能性が高く、同様に中止後の HBV DNA 量が 5.8 log copies/ml 以上となる場合は平均値が 4.0 log copies/ml を超える可能性が高く、中止成功の基準を満たさないことが予測された。これらの結果より、中止後に ALT 値が 80 IU/L 以上、または HBV DNA 量が 5.8 log copies/ml 以上となる場合を再燃と設定した。この条件設定により、より効率的で具体的な中止が可能になると考えられた。

これまでも、核酸アナログ薬中止時に HBV DNA が十分低下しない症例または HBe 抗原陽性の症例では中止後に肝炎が高率に再燃することが経験されていたが、本研究でこのことが確認された。すなわち、中止時 HBV DNA 量が 3.0 log copies/ml 以上または HBe 抗原陽性の症例ではほとんど全例が 1 年以内に再燃したのに対し、この条件以外では長期に安定化する症例が 30% 近く存在した (図 2)。この結果から、HBV DNA 量の十分な低下と HBe 抗原の陰性化は中止の必要条件であることが示

唆された。

明らかに中止後の肝炎再燃が予測される症例、すなわち、核酸アナログ薬中止時に HBV DNA 量が 3.0 log copies/ml 以上または HBe 抗原陽性の症例を除いて中止後の肝炎再燃と関連する因子をさらに解析すると表 2 に示す結果となった。これをさらに多変量解析で検討すると表 3 に示す如く、中止時 HBs 抗原量、中止時 HB コア関連抗原量、核酸アナログ薬治療期間が有意な因子として算出された。ここで、治療期間の cut-off 値は 16 ヶ月と算出された。一方、中止時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量については、ROC 解析の結果からそれぞれ 2 つの cut-off 値の存在が示唆され、HBs 抗原量は 1.9 と 2.9 log IU/ml、HB コア関連抗原量は 3.0 と 4.0 log U/ml であった (図 3)。この事から、表 4 に示す如く HBs 抗原量と HB コア関連抗原量をスコア化し、総スコアから低リスク群 (総スコア = 0)、中リスク群 (総スコア = 1~2)、高リスク群 (総スコア = 3~4) の 3 群を設定した。各群における核酸アナログ薬中止後の非再燃率の比較を図 4 に示すが、それぞれの予測成功率は低リスク群が 80~90%、中リスク群が約 50%、高リスク群が 10~20% であった。各群の中で肝炎再燃と関連する因子をさらに検討すると、低リスク群と中リスク群では新しい因子はなかったが、高リスク群では年齢が有意な因子であった。すなわち、予測成功率が 10~20% と低い高リスク群であっても、年齢が 35 歳未満ではこの成功率がやや高く 30~40% であった。この様に、ウイルスマーカーの結果から核酸アナログ薬中止後の経過を予測することが可能であり、治療中止を計画する際の指標となると考えられた。

核酸アナログ薬中止の前向き検討結果を図 5 に示した。症例数が 31 例とまだ少なく有意差は出ていないが、傾向は後向き検討と全く

同じであり、中止時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量が中止後の肝炎再燃予測に有用であることが前向き試験でも確認された。

## 2) 核酸アナログ薬非中止例の経過

核酸アナログ薬投与中の肝炎再燃リスク群比率の推移を図 5 に示した。核酸アナログ薬投与開始時、高リスク群が 80%以上を占め、中リスク群が残りを含めていた。投与開始からの変化をみると、低リスク群は最初の 7 年間ほとんど増えないことがわかる。また、中リスク群は少しずつその頻度が増えているが、やはり長い年月を必要としていた。これらの成績から、核酸アナログ薬を長期に投与しても単純中止可能な症例はそれほど増えないことが分かる。

## 3) 中止時に IFN を併用することの有用性の検討

核酸アナログ薬中止を目指した IFN 治療の有用性を後向きに集めた 58 例で検討した(表 5)。年齢の中央値は 35 歳で、遺伝子型は C が大多数を占めた。核酸アナログ薬は LAM 投与例が多くを占めた。核酸アナログ薬投与期間の中央値は 8 ヶ月、IFN の投与期間の中央値は 6 ヶ月であった。基本的に、中止時、核酸アナログ薬と IFN の投与を 4 週間オーバーラップさせた。

図 7 は経過観察最終時の ALT 値と HBV DNA 量からみた核酸アナログ薬再治療例と非再治療例の分布である。図から明らかなように、ALT 値が 40 U/ml 未満、HBV DNA 量が 4.7 log copy/ml 未満では前例非再治療であり、その他の症例の殆どが再治療例であることから、シークエンシャル治療有効の判定基準を、経過観察最終時点で HBe 抗原が陰性で、ALT 値が 40 U/ml 未満、HBV DNA 量が 4.7 log copy/ml 未満になる症例と定義した。

図 8 に HBe 抗原の経過と最終的な有効率との関連を示した。核酸アナログ薬投与開始時、HBe 抗原陽性例は 39 例、陰性例は 19 例であった。核酸アナログ薬中止時は、開始時 HBe 抗原陽性の 39 例中 14 例で HBe 抗原が陰性化した。核酸アナログ薬中止時 HBe 抗原陽性の 25 例の有効率は 16%と低かった。これに対し、核酸アナログ薬中止時 HBe 抗原陰性例の有効率は 57%~68%と比較的高率であった。表 6 に著効例と無効例の背景因子の比較を示した。核酸アナログ薬開始時 HBe 抗原陽性例では、同薬の中止時に HBe 抗原が陰性化していることが著効と有意に関連していた。一方、核酸アナログ薬開始時 HBe 抗原陰性例では、同薬の投与期間と中止時の HBV DNA 量が有効を予測する有意の因子であった。

## D. 考察

核酸アナログ薬中止に関するこれまでの研究成果を基に「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012」をまとめた(表 7)。この指針は、I. 本指針の目指すもの、II. 肝炎再燃に伴う重症化のリスクを回避するための必要条件、III. HBV 増殖能の評価と再燃のリスクを低下させるための条件、IV. 中止後の経過観察方法と再治療開始の条件、V. 注意点と今後の課題から構成されている。

本指針は、核酸アナログ薬の中止を検討する際に、中止成功の可能性が高い症例や逆に治療を継続すべき症例を明らかにすること、さらに、中止後の経過観察の指標を設定することにより、核酸アナログ薬中止に伴うリスクを極力回避することを目指して作成した。ここでの中止成功は、最終的に非活動性キャリアの状態、すなわち ALT が 30 IU/L 未満かつ血中 HBV DNA が 4.0 log copies/ml 未満に落ち着くこととした。この基準は日本の B 型慢性肝炎治療ガイドラインに準拠して設定し

たが、このような非活動性キャリア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知られており、適切なものと考えられる。

現状では、核酸アナログ薬中止後の肝炎再燃を十分高い確率で予測することはできない。このため、重症化の危険性が存在することを想定し、重症化防止のための必要条件を設定した(表 7-II)。肝炎再燃や重症化の危険性を主治医と患者が共に理解していること、さらに、中止後の経過観察体制があり、再燃しても適切な対処が可能であることは当然の条件と考えられる。また、肝硬変やこれに近い線維化の進行した慢性肝炎症例では重症化しやすいこと、さらには将来的に発癌の危険性が高いことを考慮すると、現状では安易に中止すべきでないと判断した。

これまでも、核酸アナログ薬中止時に HBV DNA が十分低下しない症例または HBe 抗原陽性の症例では中止後に肝炎が高率再燃することが経験されていたが、本研究班の検討でもこれが科学的に確認された。そこで、HBV DNA 量の十分な低下と HBe 抗原の陰性化は中止の必要条件として設定した。HBV DNA 量の十分な低下の基準値については、実際の指針では 3.0 log copies/ml 未満ではなく、安全を考慮してリアルタイム PCR 法で陰性であることとした。

明らかに中止後の肝炎再燃が予測される症例、すなわち、核酸アナログ薬中止時に HBV DNA 量が 3.0 log copies/ml 以上または HBe 抗原陽性の症例を除いて中止後の肝炎再燃と関連する因子をさらに解析すると、核酸アナログ薬治療期間、中止時 HBs 抗原量、中止時 HB コア関連抗原量が有意な因子として算出された。治療期間の cut-off 値は 16 ヶ月と算出されたため、本指針では余裕をもって 2 年以上経過していることが望ましいとの条件を設定した。

中止時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量については、ROC 解析の結果からそれぞれ 2 つの cut-off 値の存在が示唆され、HBs 抗原量は 1.9 と 2.9 log IU/ml、HB コア関連抗原量は 3.0 と 4.0 log U/ml であった。このことから、表 7-III に示す如く HBs 抗原量と HB コア関連抗原量をスコア化し、総スコアから低リスク群、中リスク群、高リスク群の 3 群を設定した。それぞれの予測成功率は低リスク群が 80~90%、中リスク群が約 50%、高リスク群が 10~20% であった。各群の中で肝炎再燃と関連する因子をさらに検討すると、低リスク群と中リスク群では新しい因子はなかったが、高リスク群では年齢が有意な因子であった。すなわち、予測成功率が 10~20% と低い高リスク群であっても、年齢が 35 歳未満ではこの成功率がやや高く 30~40% であった。

以上の如く、治療期間やウイルスマーカーの結果から核酸アナログ薬中止後の経過を予測することが可能であり、治療中止を計画する際の指標となると考えられた。

核酸アナログ薬中止後の経過観察は、定期的に HBV DNA 量と ALT 値を測定することにより行う。中止後の再燃は、中止直後から 1 年以内が多く、その後徐々に減少し、3 年目以降はまれになることが今回の研究で明らかになった。このため、特に中止直後は再燃に対する注意が必要であると判断した。具体的には、中止後 16 週までは 2 週毎、その後は 4 週毎の血液検査による経過観察が望ましいとした。

肝炎再燃をどのように定義し、中止後の経過観察をどのように行うかは本指針の要点の一つである。最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く症例においても、約 2/3 では一過性の ALT または HBV DNA の異常値が出現する。このため、中止後の経過観察で ALT または HBV DNA の異常値が出現しても、軽度の上昇であ



れば再治療を行わずに経過をみる事が可能である。しかし、どこまでなら経過をみて良いのかの基準はこれまで明らかにされていない。この点を明らかにするため我々は、核酸アナログ薬中止後の ALT 値と HBV DNA 量の推移を平均値と最高値で評価した。この結果、両者とも平均値と最高値の間にきわめて強い相関があることが明らかになった。ROC 解析の結果より、平均 ALT 値の 30 IU/L は最高 ALT 値の 79 IU/L に、一方、平均 HBV DNA 量の 4.0 log copies/ml は最高 HBV DNA 量の 5.7 log copies/ml に相当することが明らかになった。すなわち、中止後に ALT 値が 80 IU/L 以上になる場合は平均値が 30 IU/L を超える可能性が高く、最終的に中止成功の基準を満足しないことが予測される。同様に、中止後の HBV DNA 量が 5.8 log copies/ml 以上となる場合は平均値が 4.0 log copies/ml を超える可能性が高く、中止成功の基準を満足しないことが予測される。これらの結果より、中止後に ALT 値が 80 IU/L 以上、または HBV DNA 量が 5.8 log copies/ml 以上となる場合は最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く可能性は低く、核酸アナログ薬による再治療を考慮する条件を設けた。この条件設定により、より効率的で具体的な中止が可能になると考えられる。安全を考慮し、主治医の判断でこの基準をより厳しく設定することは可能である。逆に、この基準を緩く設定することも可能であるが、その場合は漫然と経過観察は行わず、何らかの方針を立てて対処することが望ましい。

核酸アナログ薬中止の指針についてはこれまで本格的なものはなく、その意味で本指針は初めてのものとも言える。しかし、多くは後向きの検討データを基に作成したものであり、まだ不明な点も多く残されている。そのため、注意点や今後の課題を一つの項目とし

てまとめた (表 7-V)。

核酸アナログ薬を中止しなかった症例の経過観察を行い、中止のリスク群別頻度の推移を検討した。この結果、低リスク群は最初の 7 年間でほとんど増えず、中リスク群も緩徐な増加に止まった。この成績は、長期に核酸アナログ薬を投与しても中止可能性はそれほど増えないことを示唆する。従って、drug free の症例を増やすには IFN 治療を併用するなど、より積極的な中止方法の開発が必要と考えられた。

核酸アナログ薬中止を目指した IFN 治療の有用性について今回予備的な検討を行った。この治療の効果判定基準は単純中止とは別に設定した。すなわち、最終的な値が ALT < 40 IU/L、HBV DNA < 5.7 log copy/ml の場合、殆どの症例で核酸アナログ薬の再投与は行われておらず、経過観察の最終時点で HBe 抗原陰性で、かつこの条件を満たす症例を著効例とし、これ以外を無効例とした。

IFN 併用の治療効果と関連する因子では、核酸アナログ薬開始時 HBe 抗原陽性例では終了時に HBe 抗原が陰性化していることが重要であり、開始時 HBe 抗原陰性例では終了時に HBV DNA が陰性化していることと核酸アナログ薬の治療期間が 2 年以上あることが重要であった。IFN 併用開始時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量が IFN 併用治療の効果予測に有用であるかは今後の検討課題である。

## E. 結論

1. 3 年間の研究成果をまとめ「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012」を作成した。
2. 核酸アナログ薬を長期に投与しても単純中止可能な症例数はそれほど増えない。このため、drug free 症例を増やすにはより積極的な中止方法の開発が必要である。

3. IFN 治療を併用して核酸アナログ薬を中止時にする方法では、著効を得るための条件を検討する必要がある。

## F. 健康危険情報

特記すべき事なし。

## G. 研究発表

### 1) 学会発表

1. 松本晶博、吉澤要、田中榮司. B型慢性肝炎核酸アナログ薬治療における中止基準についての検討. 第15回日本肝臓学会大会(福岡)2011.
2. 松本晶博、森田進、田中榮司. B型慢性肝炎疾患に対する核酸アナログ治療時の耐性株出現および治療中止後の各種マーカーの推移とその臨床的意義. 第108回日本内科学会総会(東京)2011.
3. 松本晶博、田中榮司. B型慢性肝炎核酸アナログ中止例の解析(パネルディスカッション14:B型肝炎に対する新たな治療戦略). 第14回日本肝臓学会大会(横浜)2010.
4. 松本晶博、森田進、吉沢要、一條哲也、梅村武司、小松通治、城下智、上條敦、田中榮司. B型肝炎ウイルスキャリアにおける10年間のHBs抗原量の推移とその臨床的意義. 第46回日本肝臓学会総会(山形)2010.
5. 松本晶博、楨昇、田中榮司. B型慢性肝炎の核酸アナログ薬治療中止例の検討(シンポジウム10:B型肝炎難治例への対策). 第13回日本肝臓学会大会(京都)2009.

### 2) 論文発表

1. 田中榮司、松本晶博、鈴木義之、小林万利子、田中靖人、新海登、髭修平、八橋弘、長岡進矢、茶山一彰、柘植雅貴、横須賀收、今関文夫、西口修平、齋藤正紀、藤原圭、

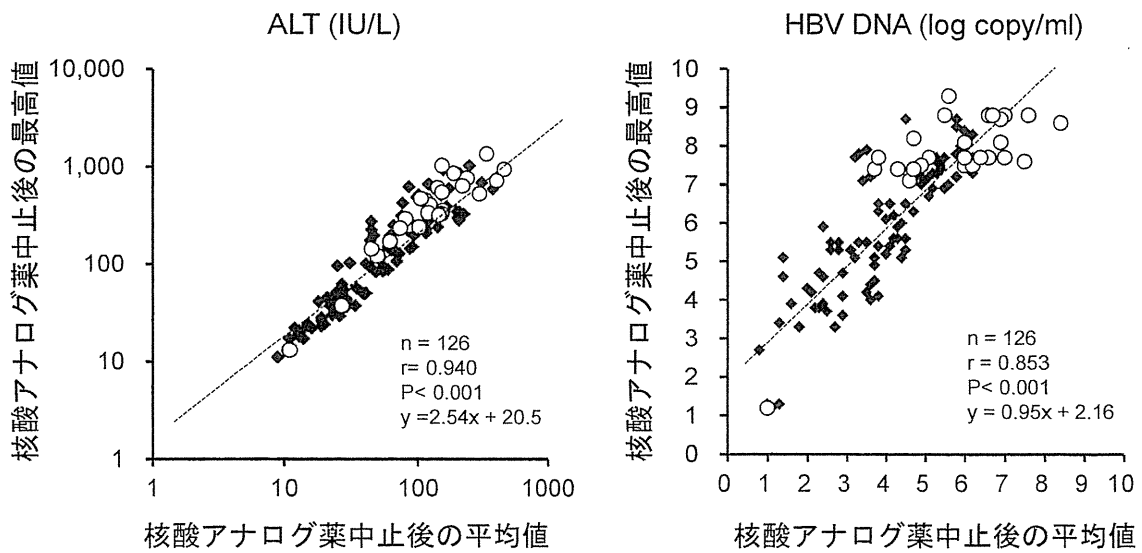
鳥居信之1、平松直樹、狩野吉康。核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012—厚生労働省「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究」の報告—。肝臓2012(印刷中)

2. Matsumoto A, Tanaka E, Morita S, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S. Changes in the serum level of hepatitis B virus (HBV) surface antigen over the natural course of HBV infection. J Gastroenterol 2012 (in press).
3. Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. Hepatol Res 2012 (in press).
4. Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. 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: 139-149.
5. Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. Hepatol Res 2011; 41: 1-21.
6. Matsumoto A, Maki N, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S, Tanaka E. Comparison of hepatitis B virus DNA, RNA, and core

- related antigen as predictors of lamivudine resistance in patients with chronic hepatitis B Shinshu Medical Journal 2010; 58: 153-162.
7. Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama 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 due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. Hepatol Res 2010; 40: 1-7.
8. 田中榮司. B型肝炎再活性化の病態と対策. 日消誌 2010; 107: 1417-1425
9. 溝上雅史, 田中榮司, 茶山一彰, 田中靖人, 黒崎雅之, 泉並木, 荒瀬康司, 熊田博光, 今関文夫, 横須賀收, 工藤正俊. 日本肝臓学会コンセンサス神戸2009 B型肝炎の診断と治療. 肝臓 2010; 51: 243-260.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
今回の研究内容についてはなし。

表1：核酸アナログ薬単純中止例の後向き検討

総数	126
性別（男：女）	83：43
年齢（歳）	46（19～79）
開始時HBe抗原（+）	64（51%）
遺伝子型（A：B：C：UD）	2：5：102：17
治療（LAM:LAM+ADV:ETV:ADV）	118：1：6：1



	平均値 ⇒ 最高値	ROC解析
ALT (IU/L)	30 ⇒ 79	AUC = 0.96, P < 0.001
HBV DNA (log c/ml)	4.0 ⇒ 5.7	AUC = 0.97, P < 0.001

図1 核酸アナログ薬中止後の、ALT値およびHBV DNA量の最高値と平均値の関連

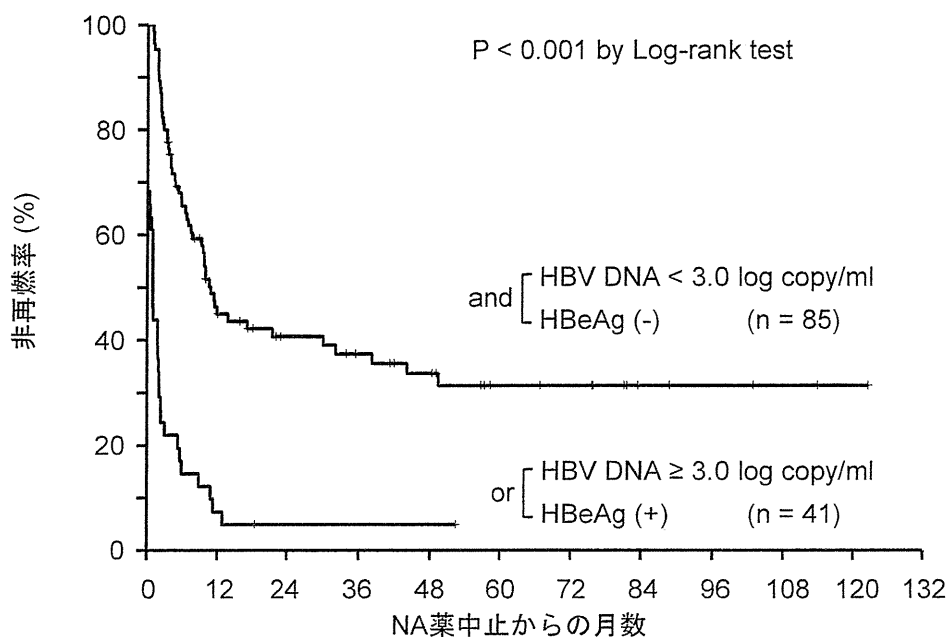


図2 NA薬中止後の肝炎非再燃率の比較

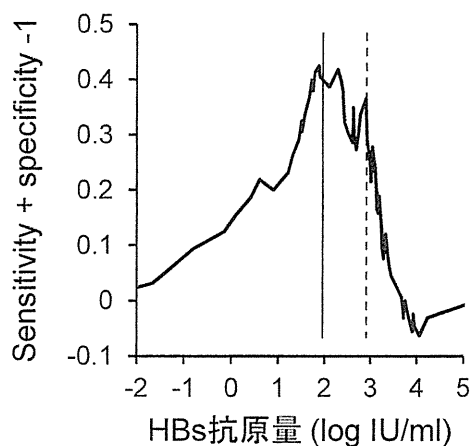
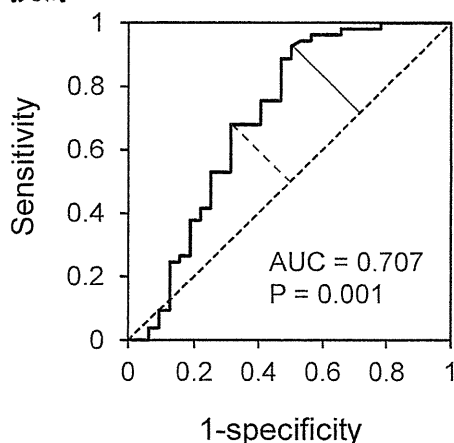
表2：核酸アナログ薬中止後の肝炎再燃群と非再燃群での背景因子の比較

背景因子	非再燃症例 (n = 32)	再燃症例 (n = 53)	P
<b>NA薬開始時</b>			
年齢 (歳)	47 (17 - 75)	48 (26 - 74)	> 0.2
Gender (M:F)	23 : 9	32 : 21	> 0.2
ALT (IU/L)	183 (9 - 1182)	187 (20 - 2052)	> 0.2
遺伝子型(A:B:C:UD)	1:2:21:8	0:3:44:6	0.193
HBe抗原陽性	11 (34%)	16 (30%)	> 0.2
<b>HBV DNA量</b>			
Amplicor 法(log copies/ml) a	6.23 (<2.6 - >7.6)	6.50 (<2.6 - >7.6)	0.099
HBs抗原量 (log IU/ml) a	2.7 (0.1 - 4.3)	3.3 (1.6 - 3.9)	0.018
HBcr抗原量 (log U/ml) a	5.2 (<3.0 - >6.8)	5.6 (<3.0 - >6.8)	>0.2
<b>NA薬中止時</b>			
年齢 (歳)	50 (21 - 78)	49 (26 - 79)	>0.2
NA薬 (LVD:LVD+ADV:ETV:ADV)	28:1:3:0	50:0:2:1	>0.2
NA投与期間 (月)	36 (4 - 129)	17 (4 - 84)	0.007
NA薬中止後の観察期間 (月)	45 (6 - 123)	12 (1 - 111)	0.002
ALT (IU/L)	16 (7 - 38)	20 (9 - 65)	0.002
<b>HBV DNA量</b>			
Amplicor 法 (log copies/ml)	< 2.6 (<2.6 - 2.9)	< 2.6 (<2.6 - 2.9)	>0.2
TaqMan 法 (negative)	5 (23%) (n = 22)	3 (14%) (n = 21)	>0.2
TaqMan 法(negative or signal only)	13 (59%) (n = 22)	13 (62%) (n = 21)	>0.2
HBs抗原量 (log IU/ml) a	2.0 (<-1.5 - 4.3)	3.1 (0.6 - 4.0)	0.001
HBcr抗原量(log IU/ml) a	3.35 (<3.0 - 4.9)	4.30 (<3.0 - >6.8)	0.003

表3：核酸アナログ薬中止後の肝炎再燃と関連する因子（多変量解析）

背景因子	OR	95%CI	P
NA薬中止時HBs抗原量 $\geq 1.9$ log IU/ml	5.21	1.87 – 14.55	0.002
NA薬中止時HBcr抗原量 $\geq 4.0$ log U/ml	2.20	1.25 – 3.87	0.006
NA薬投与期間 $\geq 16$ ヶ月	0.54	0.31 – 0.93	0.027

HBs抗原



HBcr抗原

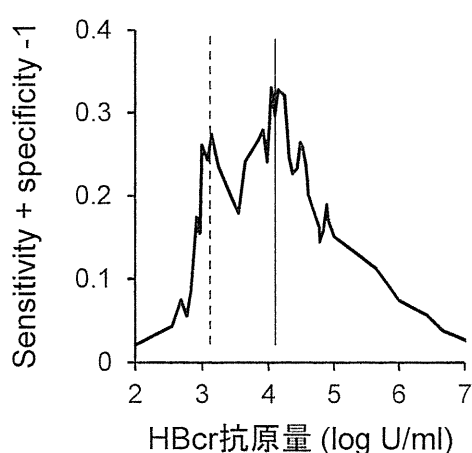
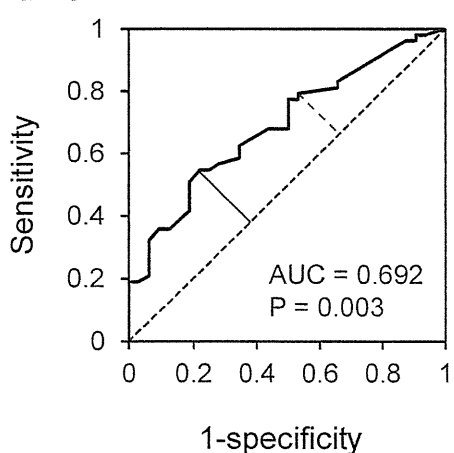


図3 ROC解析によるHBs抗原量とHBcr抗原量のcut-off値の検討

表4 核酸アナログ薬中止時のHBs抗原量とHBコア関連抗原量のスコア化

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

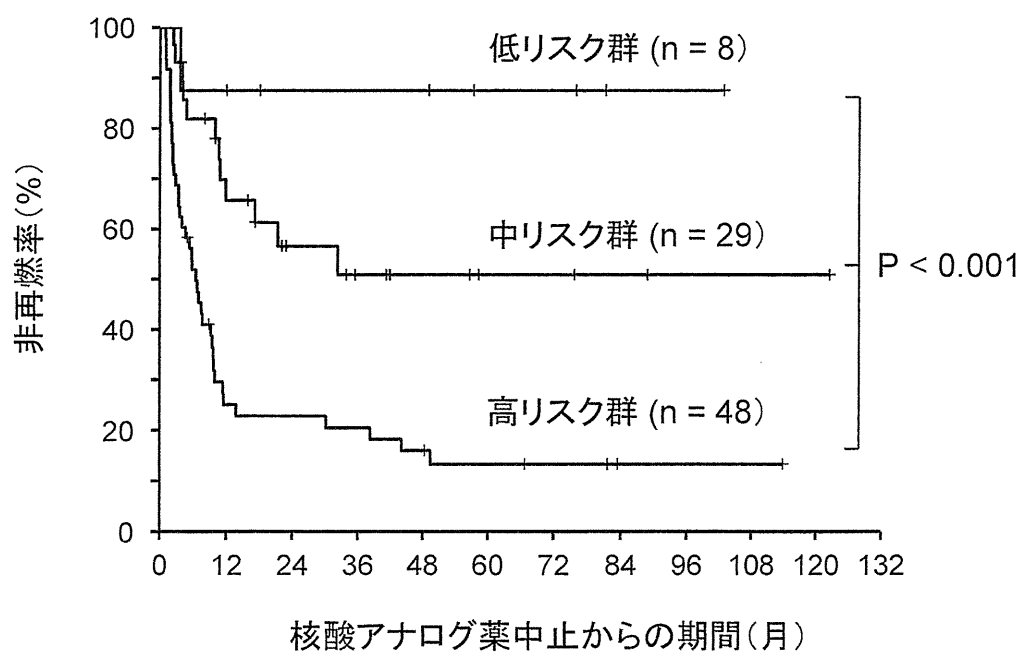


図4 各リスク群における核酸アナログ薬中止後の非再燃率の比較 (後向き検討)

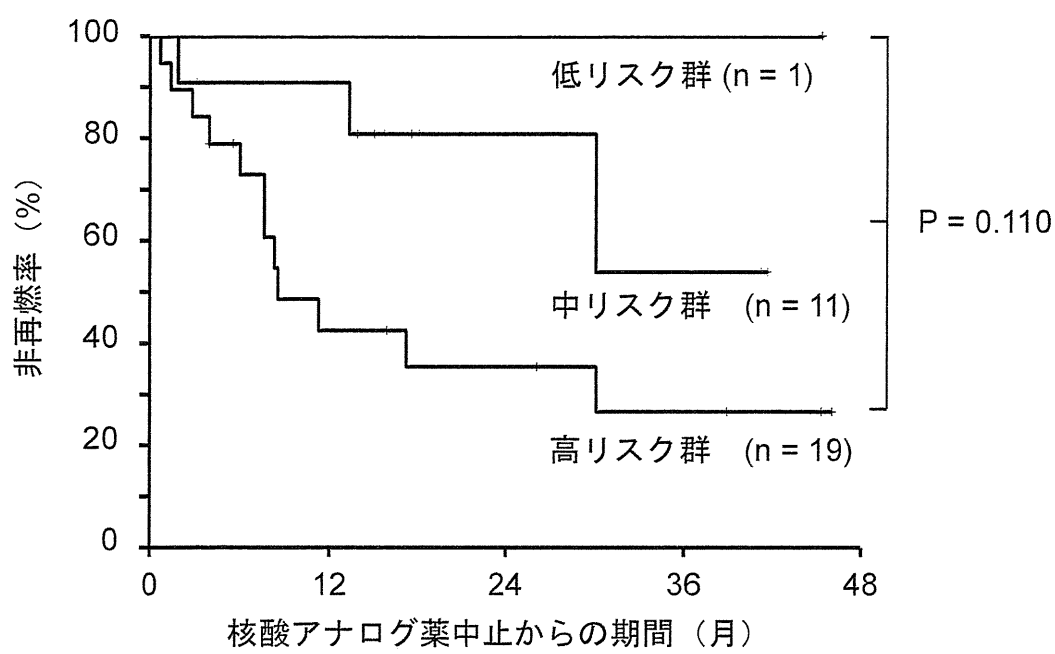


図5 各リスク群における核酸アナログ薬中止後の非再燃率の比較 (前向き検討)

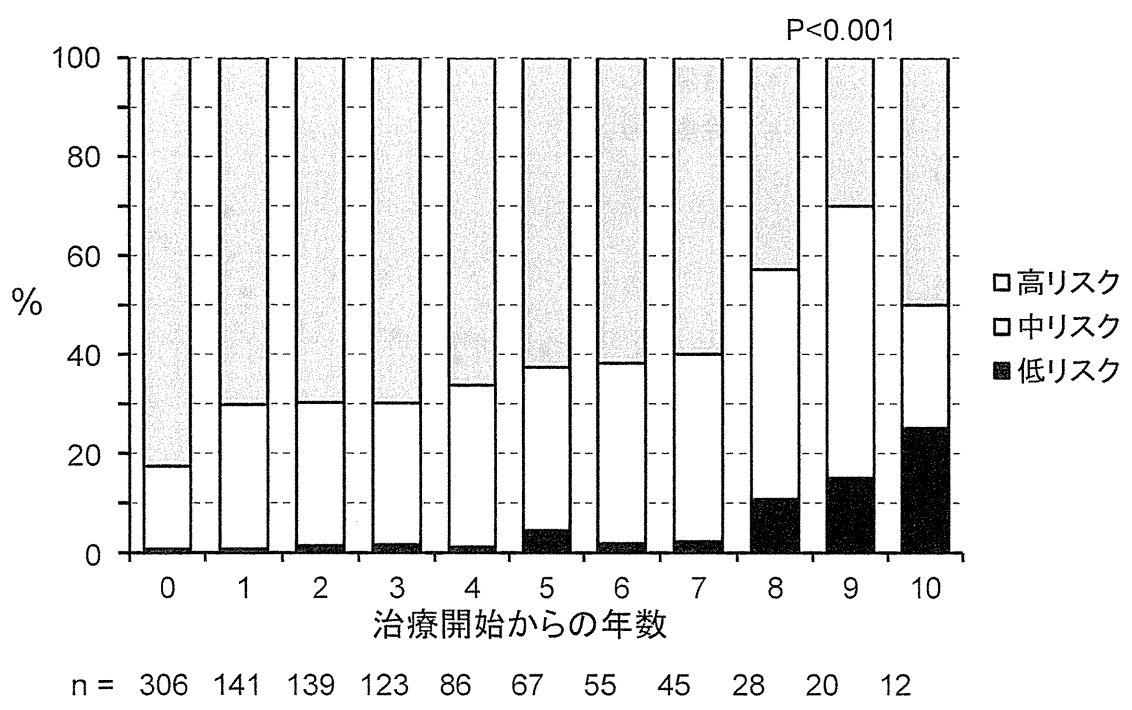


図6 核酸アナログ薬投与中の肝炎再燃リスク群比率の推移



表5 IFN併用治療の有用性の検討

総数	58
性別（男：女）	46：12
年齢（歳）	35（22～57）
開始時HBe抗原（+）	39（67%）
遺伝子型（B：C：UD）	4：42：12
治療（LAM：ETV：ADV）	48：9：1

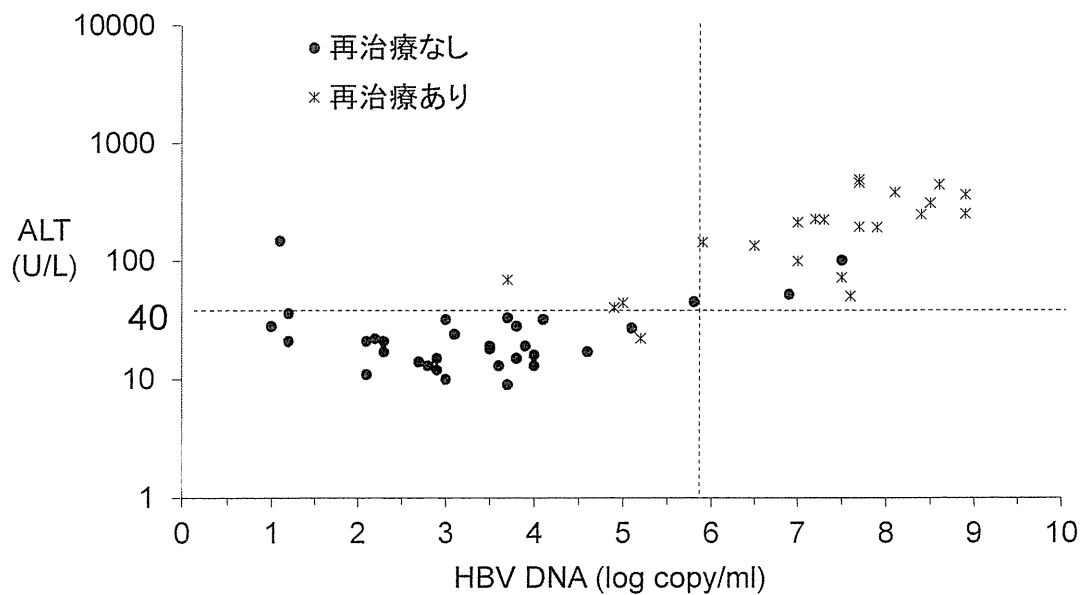


図7 経過観察終了時のALT値とHBV DNA量からみた核酸アナログ薬再治療例と非再治療例の分布

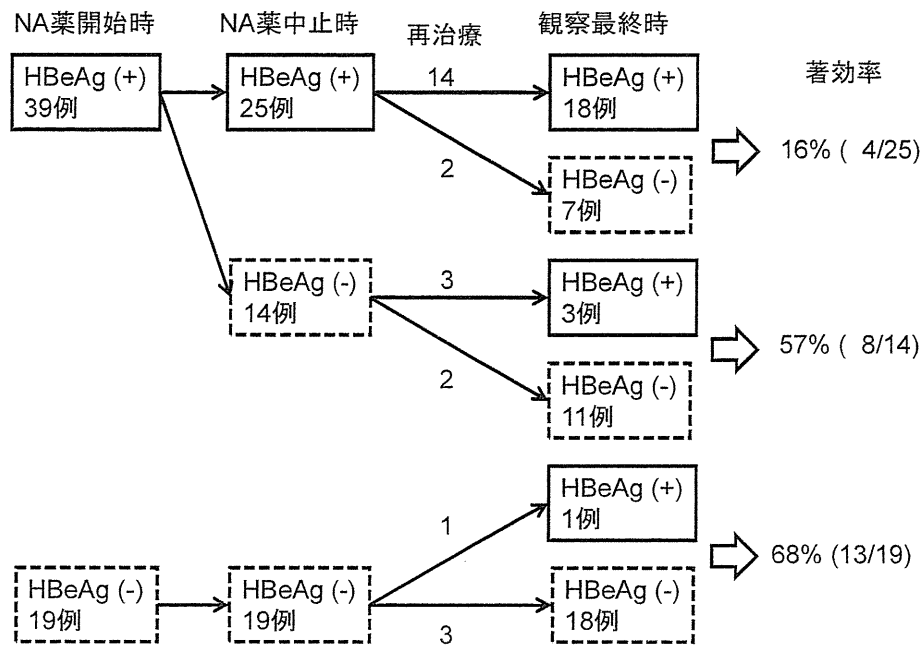


図8 IFN併用治療におけるHBeAgの推移と著効率。  
 観察最終時点で以下の3条件をすべて満たす症例を著効例とした。  
 ①HBe抗原陰性、②ALT値< 40 IU/L、③HBV DNA < 4.7 log copy/ml

表6 IFN併用治療における著効と関連する因子

関連因子	著効例	無効例	P
開始時HBe抗原 (+)	n=12	n=27	
性別 (男性%)	67%	74%	NS
年齢	33 (22 - 47)	35 (24 - 55)	NS
遺伝子型 (B:C:UD)	0:9:3	0:20:7	NS
治療薬 (LAM:ETV)	11:1	22:5	NS
核酸アナログ薬治療期間 (月)	6 (5 - 31)	6 (5 - 73)	NS
核酸アナログ薬中止時 HBV DNA	2.5 (neg. - 8.9)	2.5 (neg. - 4.8)	NS
核酸アナログ薬中止時 HBe抗原 (+)	33%	77%	0.012
開始時HBe抗原 (-)	n=13	n=6	
性別 (男性%)	92%	100%	NS
年齢	38 (25 - 57)	32 (29 - 52)	NS
遺伝子型 (B:C:UD)	2:10:1	2:3:1	NS
治療薬 (LAM:ETV:ADV)	11:2:0	4:1:1	NS
核酸アナログ薬治療期間 (月)	76 (9 - 122)	13 (4 - 34)	0.003
核酸アナログ薬中止時 HBV DNA	neg. (neg. - 3.9)	3.6 (neg. - 3.6)	0.020

### I. 本指針の目指すもの

B 型慢性肝炎の核酸アナログ薬治療において、同薬の中止により drug free を目指すことは重要な治療目標の一つである。しかし、同薬の中止によりしばしば肝炎が再燃し、時に重症化することがある。このため、中止に際してはその危険性に十分配慮する必要がある。

核酸アナログ薬治療は HBs 抗原の陰性化を目標とするが、必ずしも容易ではない。このため、HBs 抗原が陰性化しなくても治療の中止を考慮する場合がある。本指針は、この様な状況下で核酸アナログ薬を中止し、最終的に非活動性キャリアの状態 (ALT < 30 IU/L かつ血中 HBV DNA < 4.0 log copies/ml) に落ち着くことを目標として作成した。

核酸アナログ薬の中止と継続のどちらが生命予後や肝発癌に対して有利かは現在のところ明らかではない。このため、本指針は様々な理由により中止を検討する必要がある場合の参考になるよう定めた。この際、中止成功の可能性が高い症例を見いだすことや逆に治療を継続すべき症例を明らかにすること、さらに、中止後の経過観察の指標を設定することにより、核酸アナログ薬中止に伴うリスクを極力回避することを目指した。

### II. 肝炎再燃に伴う重症化のリスクを回避するための必要条件

重症化のリスクをあらかじめ想定し、これを回避するため、以下を中止の必要条件とした。

1. 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。
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。(専門医が関与することが推奨される。)
3. 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。(肝硬変やこれに近い線維化の進行した慢性肝炎の症例では中止すべきでない。)

### III. HBV 増殖能の評価と再燃のリスクを低下させるための条件

#### 1. 核酸アナログ薬中止の必要条件

HBV 増殖能が高い症例では中止後の再燃はほぼ必発である。この様な症例で中止を行わないことが肝要であり、このための必要条件を以下に示す。

中止の必要条件
◇ 中止時、血中 HBV DNA (リアルタイム PCR 法) が陰性。
◇ 中止時、血中 HBe 抗原が陰性。

#### 2. 核酸アナログ薬治療期間の条件

核酸アナログ薬治療期間が短いと再燃しやすいため、以下の条件を満たすことが望ましい。

治療期間の条件
◇ 核酸アナログ薬投与開始後 2 年以上経過している。

### 3. ウイルス抗原量のスコア化による再燃の危険性の評価

中止の必要条件（中止時 HBV DNA 陰性かつ HBe 抗原陰性）を満たす症例について、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 群に分けて予測することが可能である。この予測リスクを参考に中止の可否を決定することにより再燃のリスクを低下させることを目指す。

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

## IV. 中止後の経過観察方法と再治療開始の条件

- 核酸アナログ薬中止後は定期的に HBV DNA（リアルタイム PCR 法）と ALT を測定し、HBV の再増殖とこれに伴う肝炎再燃に注意を払う。
- 中止後の再燃は、中止直後から 1 年以内が多く、その後徐々に減少し、3 年目以降はまれになる。このため、特に中止直後は再燃に対する注意が必要である。具体的には、中止後 16 週までは 2 週毎、その後は 4 週毎の血液検査による経過観察が望ましい。
- 中止が成功し、最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く症例においても、約 2/3 では一過性の ALT または HBV DNA の異常値が出現する。このため、中止後の経過観察で ALT または HBV DNA の異常値が出現しても、軽度の上昇であれば再治療を行わずに経過をみる事が可能である。ただし、以下の条件では、最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く可能性は低く、核酸アナログ薬による再治療を考慮する。

核酸アナログ薬の再投与を考慮する条件
◇ 中止後 ALT $\geq$ 80 IU/L または HBV DNA $\geq$ 5.8 log copies/ml となる場合

## V. 注意点と今後の課題

- 患者の状況は個々に異なる。また、中止の目的や意義も個々に異なるため、実際に中止するか否かの判断は、これらの条件を考慮し主治医が行う。また、中止を考慮する