

R4年度 肝疾患相談・支援センター関係者向け研修会
2023/ 3/ 4

ウイルス肝炎治療の要点 ーガイドラインのUpdateを中心に



国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター

考藤 達哉 (KANTO TATSUYA)

*World Hepatitis Day 2021
From, World hepatitis Alliance*



COI開示

発表者名：考藤 達哉

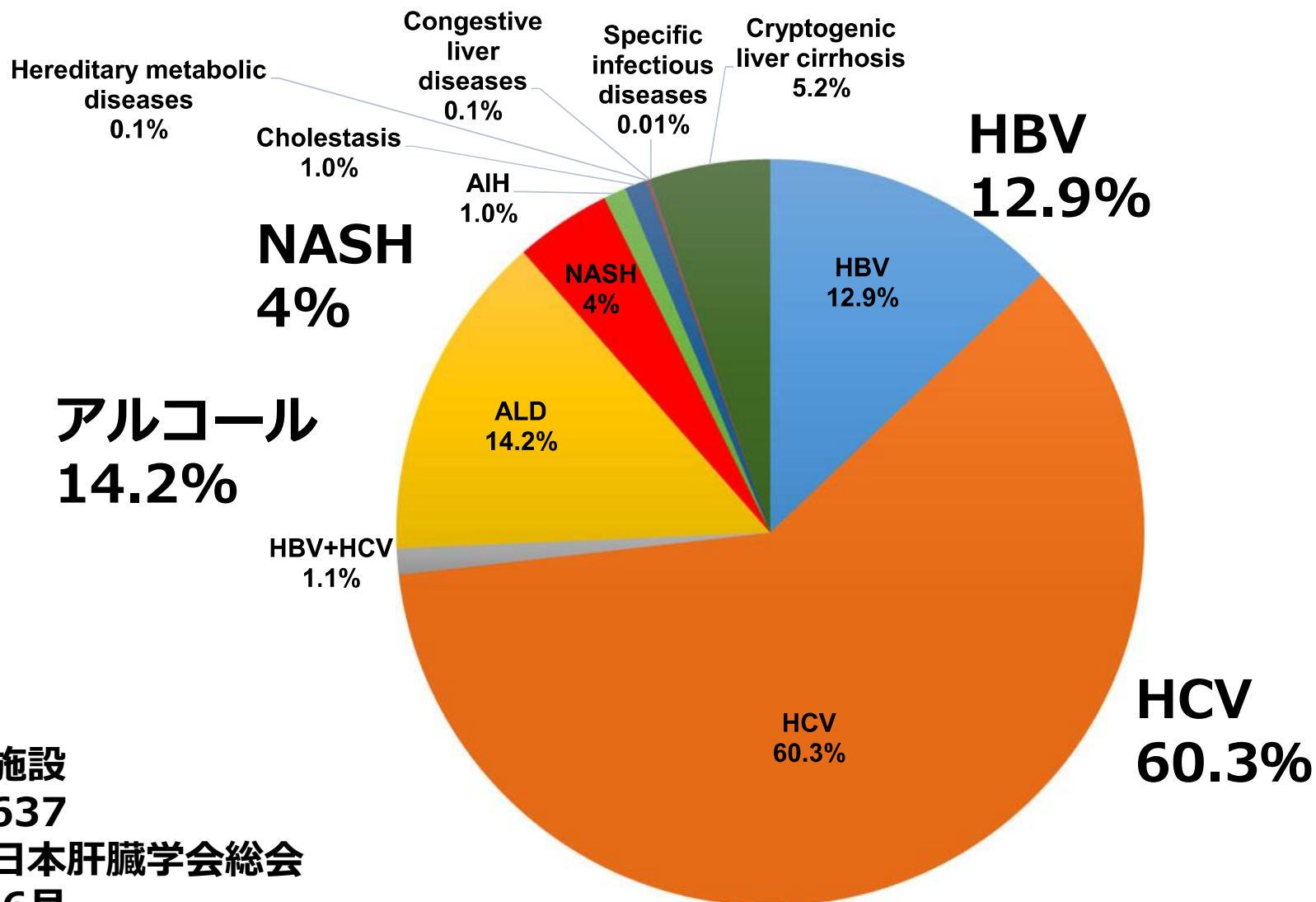
発表内容に関連し、筆頭および共同発表者が開示すべきCOI関係にある企業等として、

- | | |
|--------------|--------------------------|
| ①顧問： | なし |
| ②株保有・利益： | なし |
| ③特許使用料： | なし |
| ④講演料： | ギリアド・サイエンシズ, MSD, Abbvie |
| ⑤原稿料： | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費： | なし |
| ⑦奨学寄附金： | なし |
| ⑧寄附講座所属： | なし |
| ⑨贈答品などの報酬： | なし |

本配布資料のHPへの掲載, 印刷物としての配布はご遠慮ください.

拠点病院事業に必要な資料があれば, 個別にご相談ください.

肝がんの成因別頻度（2018年）



全国79施設
N=23,637
第54回日本肝臓学会総会
2018年6月

C型肝炎治療ガイドラインの改訂点



C型肝炎治療ガイドライン

(第 8.2 版)

2023 年 1 月

日本肝臓学会

肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

第8.1版（2022年5月）

2022 年 5 月 第 8.1 版

- ダクラタスビル、アスナプレビルの販売中止に伴い治療推奨からダクラタスビル、アスナプレビルの記載を削除
- エルバスビル、グラゾプレビルの販売中止に伴い治療推奨からエルバスビル、グラゾプレビルの記載を削除
- ソバルディの製造中止・薬価削除予定に伴い治療推奨からソバルディの記載を削除
- これに伴い、推奨・治療フローチャートを変更
- C型肝炎に対する抗ウイルス治療の対象を変更

製造中止薬の削除：

- ・ ダクラタスビル・アスナプレビル
- ・ エルバスビル・グラゾプレビル
- ・ ソバルディ

第8.2版（2023年1月）

2023 年 1 月 第 8.2 版

- グレカプレビル水和物/ピブレンタスビル配合顆粒の 3 歳以上 12 歳未満小児への適応追加を記載
- ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の代償性肝硬変・慢性肝炎への適応追加を記載
- これに伴い、推奨・治療フローチャートを変更

適応追加

- ・ グレカプレビル/ピブレンタスビル：小児例（3歳以上12歳未満）
- ・ ソホスブビル/ベルパタスビル：代償性肝硬変・慢性肝炎

日本肝臓学会：C型肝炎治療ガイドライン第8.2版, 2023年1月

C型肝炎治療薬の歴史（適応拡大）

慢性肝炎

慢性肝炎・代償性肝硬変

非代償性肝硬変

1992 IFN治療

2001 IFN + RBV併用療法

2004 Peg-IFN + RBV併用療法

↓（適応拡大）

2011 テラプレビル + Peg-IFN + RBV
併用療法

2013 シメプレビル + Peg-IFN + RBV

2014 バニプレビル + Peg-IFN + RBV

2011 Peg-IFN + RBV併用療法

2014 ダクラタスビル + アスナプレビル

（適応拡大*1）

2015 ソホスブビル + RBV

ソホスブビル / レジパスビル

オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル

2016 エルバスビル + グラソプレビル

2017 ダクラタスビル / アスナプレビル / ベクラブビル

ソホスブビル + RBV

グレカプレビル / ピブレンタスビル

（適応拡大*4）

2018 ソホスブビル / レジパスビル

2019 ソホスブビル / ベルパタスビル + RBV*2

グレカプレビル / ピブレンタスビル

2019年 ソホスブビル / ベルパタ
スビル

2022 ソホスブビル / ベルパタスビル

2023 グレカプレビル / ピブレンタスビル

（適応拡大*3）

（適応拡大*5）

（適応拡大）

IFN：インターフェロン RBV：リバビリン Peg-IFN：ペグインターフェロン 赤字：ジェノタイプ2型のDAA治療 緑字：パンジェノタイプのDAA治療

*1：ジェノタイプ1型または2型いずれにも該当しない型（ジェノタイプ3～6型）へ適応拡大

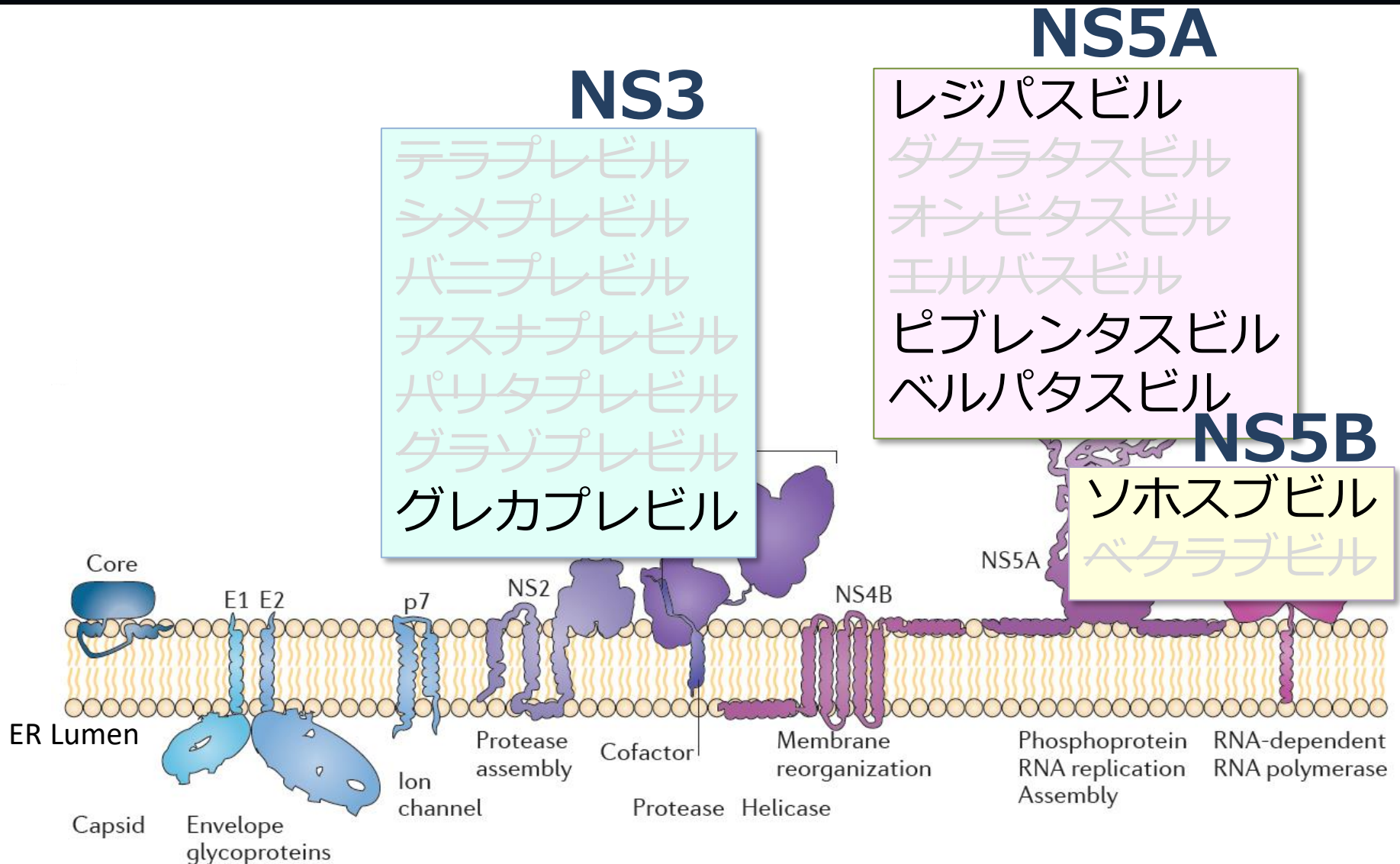
*2：DAAs治療不成功例に対する再治療例が適応

*3：未治療またはDAAs治療歴のない例へ適応拡大

*4：12歳以上のC型肝炎慢性肝炎例へ適応拡大

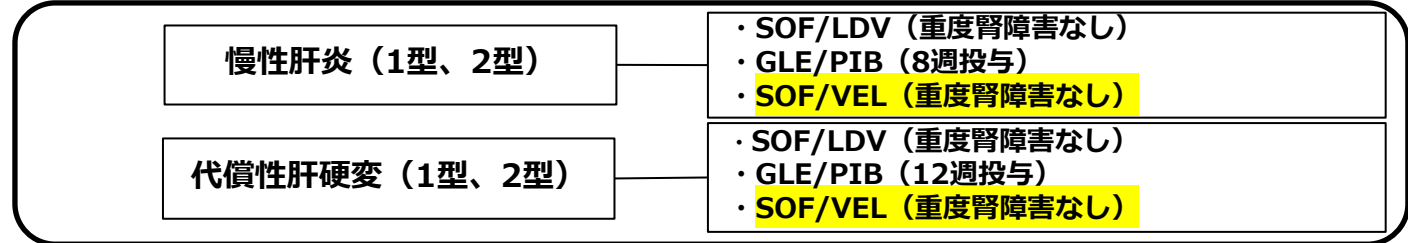
*5：3歳以上12歳未満のC型肝炎慢性肝炎例へ適応拡大

本邦で承認されたC型肝炎経口治療薬 (2/2023現在)

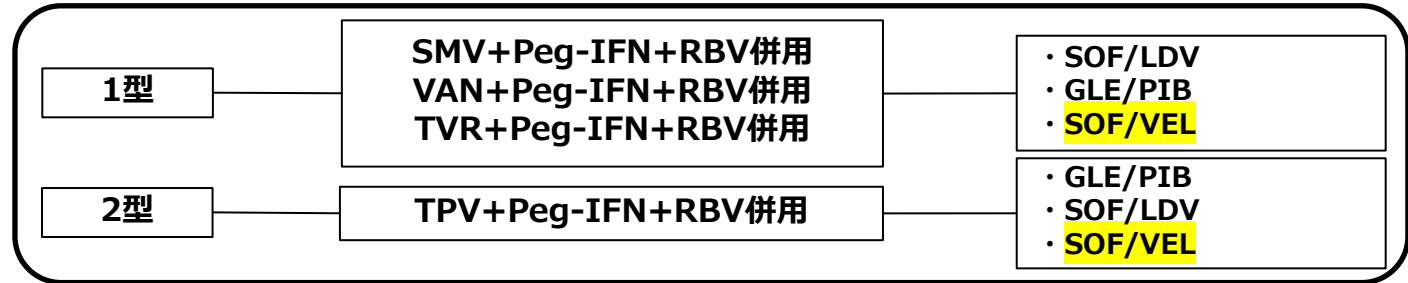


C型肝炎治療フローチャート（第8.2版）

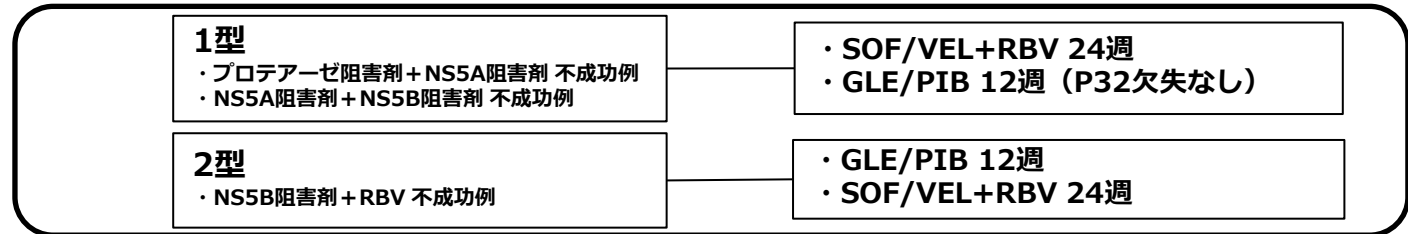
DAA初回治療例



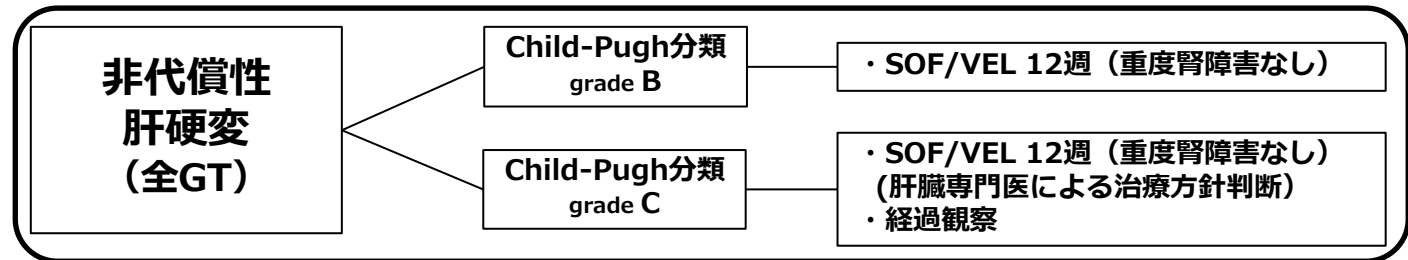
プロテアーゼ阻害剤 + PegIFN + リバビ リン治療不成功例



IFNフリー治療 不成功例



非代償性肝硬変



Unmet needs: 腎機能障害合併 非代償性肝硬変
活動性肝がん合併例

現在、直接型抗ウイルス薬(DAA)による IFN フリー抗ウイルス治療の有効性は極めて高く、初回投与例でのウイルス排除率は **95%以上**となった。DAA による IFN フリー抗ウイルス治療に当たっては、以下に留意すること。

- 経口薬による抗ウイルス治療は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師により、適切な適応判断がなされた上で行う。
- DAA 前治療不成功例では L31 や Y93 以外に P32 欠失や A92 など多彩な変異が出現する。ことに P32 欠失は、ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療不成功例だけでなく、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合錠、ソホスブビル/レジパスビル配合錠、エルバスビル+グラゾプレビル併用による不成功例でも出現し、NS5A 阻害薬に対して強い耐性を示す。また P32 欠失以外の変異が治療効果低下に関与する可能性がある。従って、DAA 前治療不成功例に対する DAA 再治療を検討する際には、NS3/4A ならびに NS5A 領域の薬剤耐性変異、ことに P32 欠失の有無を測定した上で、肝臓専門医によって慎重な治療薬選択がなされることを推奨する。
- Child-Pugh 分類 grade C 症例の中でも Child-Pugh スコア 13~15 点の症例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の安全性の検証は十分ではないため、こうした症例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠投与については、当面、肝臓専門医によって治療方針が決定されるべきであり、投与の場合には極めて慎重な経過観察が望ましい。

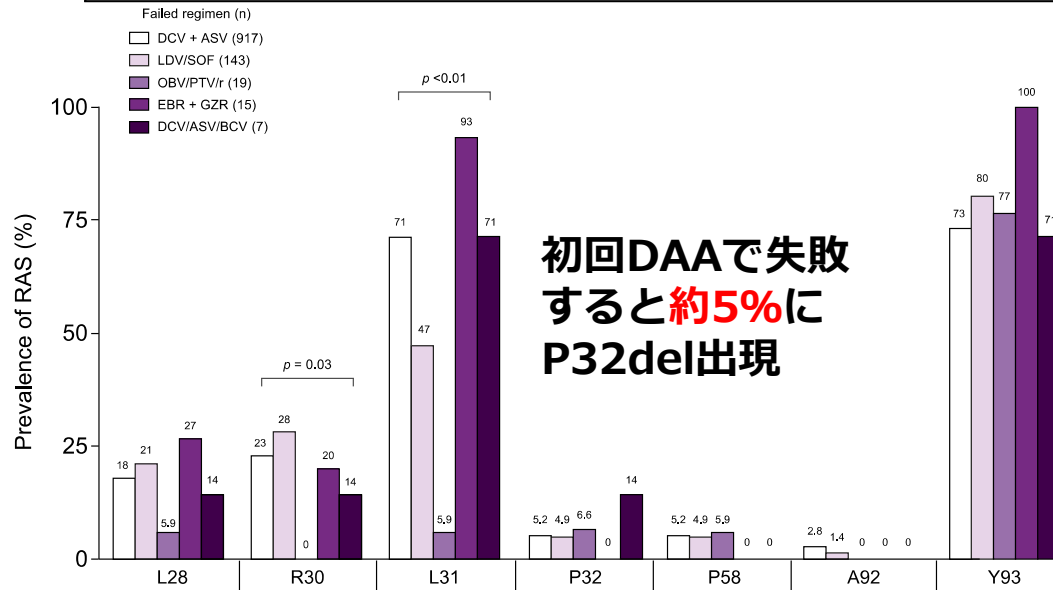
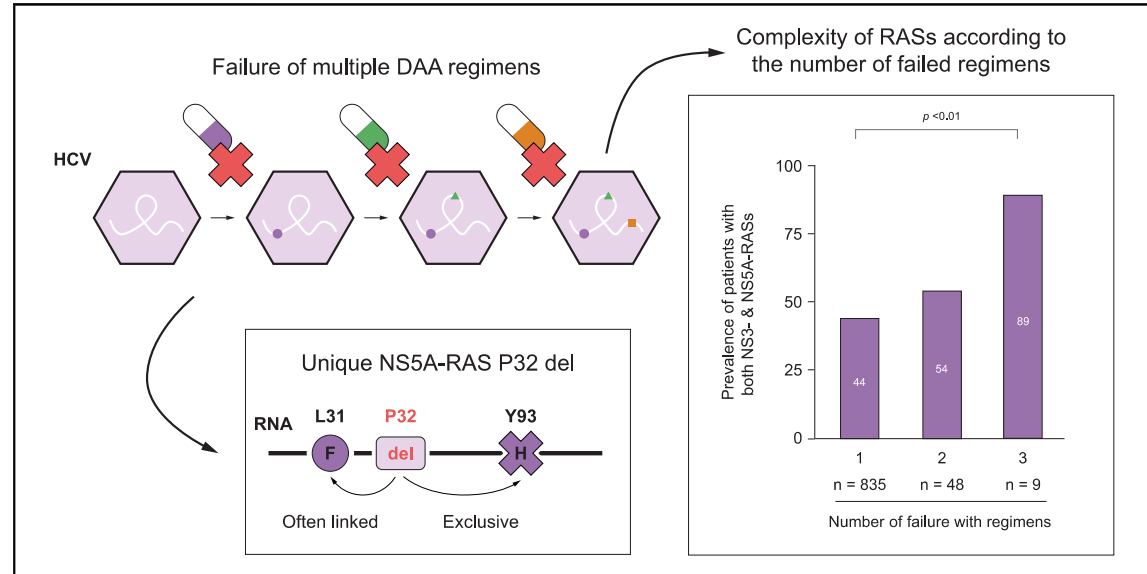
2回目以降の
DAA治療前の
HCV RAS検査

Child-Cに対す
るDAA治療

DAA治療失敗例における薬剤耐性変異の実態

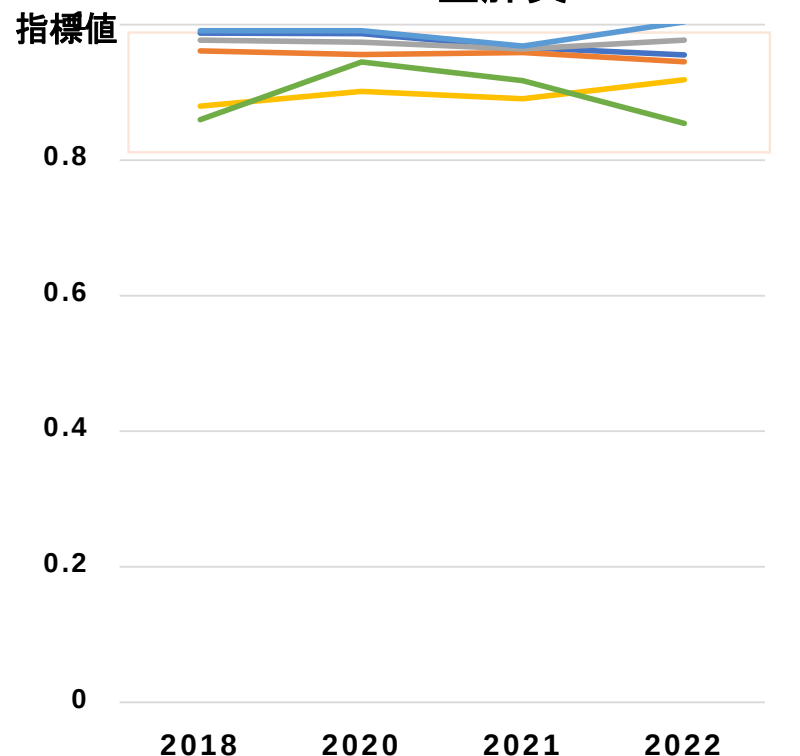
DAA治療で複数回失敗すると複雑な薬剤耐性出現率が増加する

失敗しないDAA治療戦略が重要



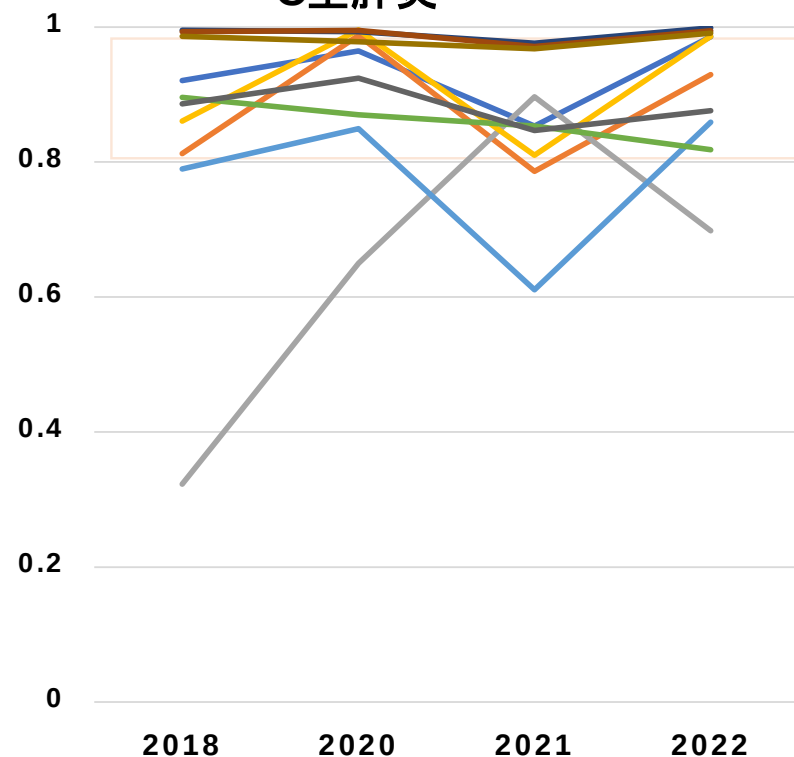
肝炎に関する指標値とその推移(拠点病院)

B型肝炎



- 治療前のガイドラインに基づいた説明、同意
- NA開始前の併用薬の確認
- 抗HBV療法開始後の6ヶ月後、1年後HBV-DNA評価
- NA服用中の定期的なHBs抗原測定
- 定期的な画像検査
- 定期的な腎機能、骨塩定量 (or血清P値) 測定

C型肝炎



- 治療ガイドラインに基づいた説明
- serotypeまたはgenotype検査
- 2回目治療前HCVRAS検査
- 併用薬の確認
- SVR12、24の評価
- 肝線維化指標に応じたSVR後フォロー
- SVR後の定期通院
- SVR後の定期画像検査
- SVR後の定期肝線維化指標検査
- SVR後の定期腫瘍マーカー

瀬戸山博子, 考藤達哉 令和4年度厚労科研政策研究 拡充班調査

2回目以降DAA治療前のRAS検査は依然として課題

HCV抗体陽性妊婦の診察

- HCVRNA陽性妊婦からの母子感染率
5-10%
- 母子感染の**25-30%**の感染児は4歳までに無治療でHCVが排除される

2020年に産婦人科診療ガイドラインが改訂されたが³⁰⁸、以下の7項目に集約され、新たな知見はみられない。

1. 検査結果を、パートナー・家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。
2. HCV-RNA 定量検査と肝機能検査を行う。
3. HCV-RNA 定量検査が陰性であれば母子感染の心配はないと説明する。
4. HCV-RNA 定量検査が陽性(キャリア)の場合には母子感染のリスクを説明する。
5. HCV キャリアには内科受診を勧める。
6. HCV キャリアには母子感染予防目的の授乳制限は必要ないと説明する。
7. HCV キャリアには母子感染予防目的の帝王切開は必要ないと説明する。

HCVキャリア小児の自然経過と経過観察

【Recommendation】

- HCV 抗体は母体から児に移行し生後 18 か月ごろまで残るため、母子感染の診断のためには生後 3-12 か月に 3 か月以上あけて 2 回以上の HCV RNA 検査を行い、また生後 18 か月以降に HCV 抗体検査を行う(レベル 2a, グレード A)。
- HCV RNA 陽性の母から出生したが HCV 検査を施行していない児がいた場合には、検査を行うことが望ましい(レベル 6, グレード B)。

【Recommendation】

- 出生児が HCV RNA 陽性であった場合、当面は自然経過を慎重にフォローする(レベル 6, グレード B)。
- 母子感染児からの HCV 自然消失例が存在し、IL28B SNP 関与が示唆される(レベル 3)。
- HCV キャリア小児では、年 1 回以上の肝機能検査を行う(レベル 6, グレード B)。
- 小児のC型慢性肝炎では肝臓の線維化は進行しにくく、肝硬変に至る症例は少ない(レベル 3)。
- 小児では、血中の線維化マーカーや超音波エラストグラフィーなどでの非侵襲的な手法での肝組織評価は標準化されていない(レベル 5)。
- 画像検査を行う場合は、被爆の観点から CT や MRI ではなく、超音波検査が推奨される(レベル 6, グレード B)。

C型肝炎母子感染小児の診療ガイドラインのステートメント

CQ	ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンスレベル
CQ1	母体のウイルス量が多いと母子感染率が高くなる。		A
CQ2	C型肝炎キャリア妊婦に対して、選択的帝王切開により母子感染率は低下せず、母子感染予防目的として帝王切開をしないことを推奨する。ただし、HCV RNA量高値群のキャリア妊婦に対しては、わが国の分娩様式別母子感染率を示し、分娩様式について妊婦・家族の意思を尊重する。	強い推奨 (76.5%)	C
CQ3	C型肝炎キャリア妊婦から出生した児に対して、母乳栄養でも母子感染率は上昇しないため、母子感染予防の目的で人工栄養を行わないことを推奨する。	強い推奨 (82.4%)	C
CQ4	C型肝炎母子感染の診断のためには、HCV RNA検査を生後3か月から12か月までの間に3か月以上あけて少なくとも2回行う。HCV抗体検査は、生後18か月以降に行う。	強い推奨 (76.5%)	C
CQ5	C型肝炎ウイルス母子感染が成立した小児においては、その後20-30%の割合でウイルスが自然消失する。		C
CQ6	C型肝炎母子感染の小児に年1回以上の肝機能検査(AST/ALT)を行うことを推奨する。	強い推奨 (88.2%)	C
CQ7	12歳以上の小児では、C型慢性肝炎は治療の適応がある。	強い推奨 (88.2%)	C
	12歳未満の小児では、慢性肝炎例(ALT値の持続高値)、または線維化が強い症例(F2以上)では、適宜治療を考慮してもよい。	弱い推奨 (76.5%)	C
CQ8	C型肝炎ウイルスによる小児期から若年成人期の肝発癌は極めてまれであるが、基礎疾患を有する症例において発症の報告がある。小児期の肝発癌抑制をアウトカムとしたRCTはなく、小児期の抗ウイルス治療の肝発癌抑制効果は不明であるものの、白血病などの基礎疾患を有する症例では小児期の抗ウイルス治療を考慮してもよい。	弱い推奨 (94.1%)	D

Recommendation

- ・ 欧米では、SOFならびにLEV/SOFの12歳以上での使用が承認されているが、わが国では未承認
- ・ わが国では、**3歳以上**のC型慢性肝炎症例に対して**GLE/PIB**が承認
- ・ **12歳以上**の小児C型慢性肝炎では、GLE/PIBによる治療を考慮する
- ・ **3-11歳**の小児では、ALT値の持続高値例、または線維化が強い症例では、抗ウイルス治療を考慮してもよい

B型肝炎治療ガイドラインの改訂点（第4版）



B型肝炎治療ガイドライン

（第4版）

2022年6月

日本肝臓学会

肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

第4版（2022年6月）

2022年6月 第4版（改訂箇所を青字で記載）

- ADVの販売中止に伴い治療推奨からADVの記載を削除
- 治療目標 — 何を目指すべきか？についての記載を改訂
- HBコア関連抗原についての記載を改訂
- TDF・TAF耐性ウイルスについての記載を改訂
- 核酸アナログ治療の中止の項に核酸アナログとIFNの併用療法について、核酸アナログ治療中止あるいは核酸アナログとIFNの併用療法終了後の再治療についての記載を追記
- 核酸アナログ治療効果良好例・不良例における治療戦略の記載を改訂
- 図7「治療効果による核酸アナログの選択」を改訂
- 抗ウイルス治療による発癌抑止効果の項に核酸アナログ製剤の違いによる肝発癌抑制効果の差についての記載を追記
- 急性肝炎、急性肝不全についての記載を改訂・追記
- HBV再活性化の項のリウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法について、免疫チェックポイント阻害薬についての記載を改訂
- 図8「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」の注釈を改訂
- 表26「添付文書上B型肝炎ウイルス再活性化について注意喚起のある薬剤」を改訂
- HIV重複感染についての記載を改訂
- 表29「抗HBV作用のある抗HIV薬」を改訂
- 肝移植に伴うマネジメントについての記載を追記
- 小児B型慢性肝炎についての記載を追記
- 母子感染予防としての核酸アナログ製剤治療についての記載を追記

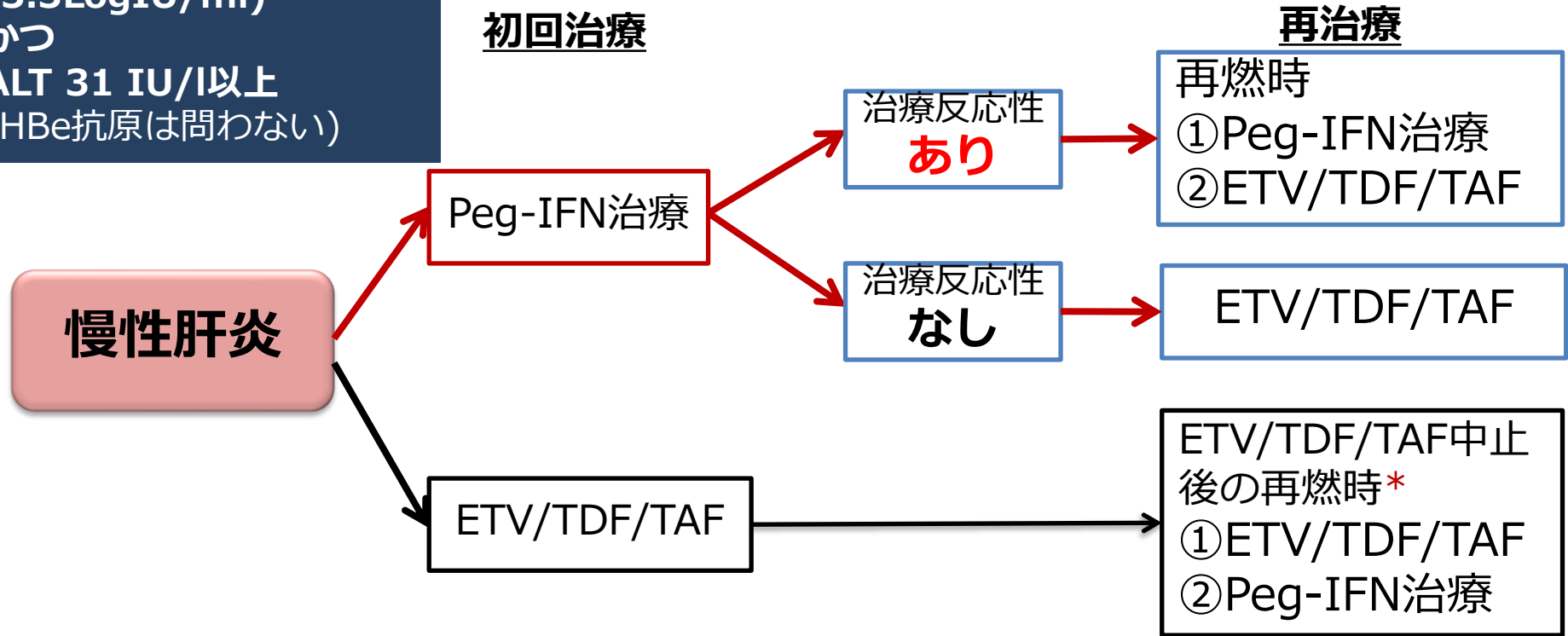
主な改訂

- HBコア関連抗原について
- 核酸アナログ治療効果別薬剤選択
- 核酸アナログ別発がん抑止効果
- 急性肝炎、急性肝不全
- HBV再活性化
- HIV重複感染
- 肝移植マネジメント
- 小児B型肝炎
- 母子感染予防としての核酸アナログ

日本肝臓学会：B型肝炎治療ガイドライン第4版, 2022年6月

B型肝炎 抗ウイルス治療の基本指針

HBVDNA 2,000 IU/ml
(3.3LogIU/ml)
かつ
ALT 31 IU/l以上
(HBe抗原は問わない)



エンテカ, テノホ, タフ

肝硬変

ETV/TDF/TAF

*再燃時の再治療基準
HBVDNA 10,000IU/ml(5LogIU/ml)
以上またはALT 80 U/L以上

HBVDNA 陽性
(ALT, HBe抗原は問わない)

核酸アナログの切替え指針

A. 治療効果良好例*2

<現在の治療>

<推奨される治療>

LAM単独



ETV単独 or TAF*³単独

(耐性変異出現の観点から薬剤変更を推奨)

ETV, TDFで治療効果良好でも
耐性変異出現, 安全性の観点
からTAFへ変更可

ETV単独



そのまま治療継続

or

TAF単独

(治療継続、あるいは耐性変異出現の観点から薬剤変更)

TDF単独



そのまま治療継続

or

TAF*⁴単独

or

ETV単独

TAF単独



そのまま治療継続

or

ETV単独

LAM+ADV併用
ETV+ADV併用



LAM+TDF or LAM+TAF併用*⁵*⁶
ETV+TDF or ETV+TAF併用*⁵*⁶

or

TAF*⁷単独

LAM+TDF併用
ETV+TDF併用



そのまま治療継続

or

(ETV+TAF併用*⁵*⁶)

or

TAF*⁷単独

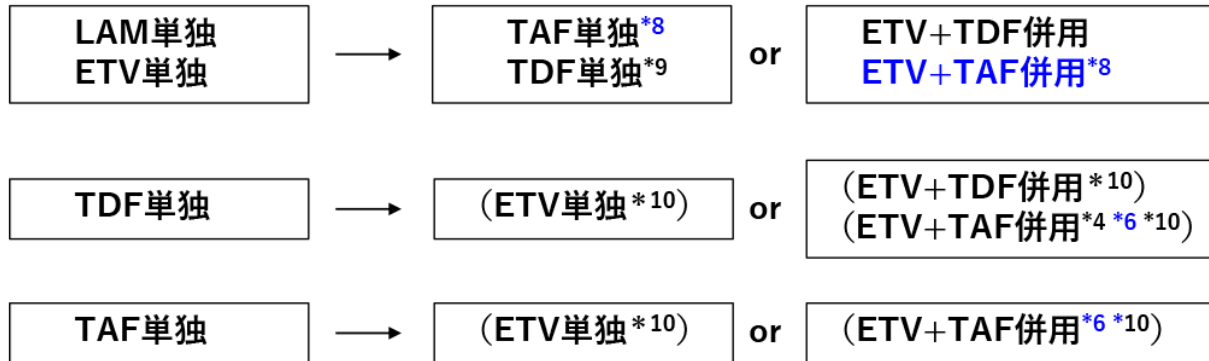
(治療継続、あるいは安全性の観点から薬剤変更)

核酸アナログの切替え指針

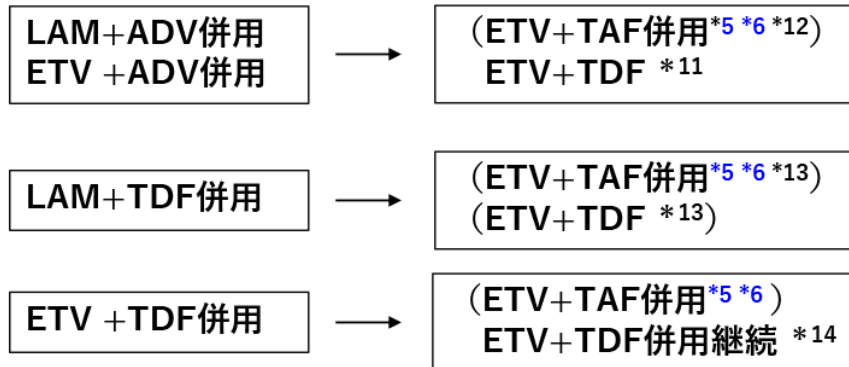
B. 治療効果不良（HBV DNA陽性）例*2

<現在の治療>

<推奨される治療>



（単独療法を推奨、あるいは併用療法も選択可能）



（併用療法を推奨）

核酸アナログによる肝発癌抑止効果-ETV vs. TDF

表1 ETV と TDF の肝発癌抑制効果を比較した主なコホート研究（発表年月順）

著者掲載誌・年・月	国・地域	対象	症例数	年齢	肝硬変割合	観察期間 (M)	肝発癌数 (/100 年人)	肝発癌リスク*
Choi J, et al. JAMA Oncol 2019 Jan.	韓国	全国データベース	ETV : 11,464 TDF : 12,692	49.3 48.6	26.1% 27.5%	51.0 36.0	1.19 0.89	HR 0.68 (0.59-0.77)
Choi J, et al. JAMA Oncol 2019 Jan.	韓国	病院コホート (単施設)	ETV : 1,560 TDF : 1,141	49.2 48.1	59.9% 57.2%	48.0 32.0	2.26 1.31	HR 0.66 (0.46-0.96)
Kim SU, et al. J Hepatol 2019 Sep.	韓国	病院コホート (多施設)	ETV : 1,484 TDF : 1,413	48.2 48.8	33.6% 29.1%	59.2 59.2	1.92 1.69	HR 0.98 (0.75-1.27)
Yip TCF, et al. Gastroenterology 2020 Jan.	香港	全体データベース	ETV : 28,041 TDF : 1,309	53.4 43.2	4.6% 2.9%	51.0 36.0	0.59 0.21	HR 0.68 (0.59-0.77)
Hsu YC, et al. Am J Gastroenterol 2020 Feb.	アジア中心 多国籍 (日本を含む)	病院コホート (多国籍・多施設)	ETV : 4,837 TDF : 700	50.8 45.7	27.8% 18.7%	60.0 38.7	1.45 0.64	HR 0.81 (0.42-1.56)
Lee SW, et al. Gut 2020 Jan.	韓国	病院コホート (多施設)	ETV : 1,583 TDF : 1,439	46.7 47.3	60.0% 36.4%	60.0 36.4	1.09 1.12	HR 0.97 (0.68-1.40)
Ha I, et al. J Gastroenterol Hepatol 2020 Oct.	韓国	病院コホート (単施設)	ETV : 921 TDF : 419	48 45	28.0% 9.3%	54.2 54.2	NA NA	HR 1.84 (0.90-3.79)
Chen CH, et al. Am J Cancer Res 2020 Nov.	台湾	病院コホート (多施設)	ETV : 993 TDF : 567	55.4 54.5	100% 100%	65.8 47.7	3.6 2.2	HR 0.67 (0.48-0.93)
Papathodoridis GV, et al. J Hepatol 2020 Nov.	欧州多国籍	PAGE-B コホート	ETV : 772 TDF : 1,163	52 53	21.5% 30.8%	91.2 90.0	0.96 1.01	HR 1.07 (0.64-1.81)
Oh H, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2020 Nov.	韓国	病院コホート (多施設)	ETV : 753 TDF : 807	48.7 46.3	41.8% 38.4%	56.4 54.0	1.0 1.1	HR 1.26 (0.81-1.97)
Hu TH, et al. Aliment Pharmacol Ther 2020 Dec.	台湾	病院コホート (単施設)	ETV : 678 TDF : 216	59.4 56.1	100% 100%	60.0 60.0	3.27 1.76	HR 0.66 (0.40-1.08)
Chang TS, et al. Sci Rep 2021 Jan.	台湾	全国レジストリデータ	ETV : 5,348 TDF : 1,900	51.0 51.0	30.0% 31.0%	39.6 40.1	2.13 1.58	HR 0.82 (0.66-1.02)
Su F, et al. Gut 2021 Feb.	米国	米国退役軍人データベース	ETV : 2,193 TDF : 1,094	56.5 55.4	20.7% 20.8%	NA NA	1.36 1.64	HR 1.00 (0.76-1.32)
*Choi HK, et al. J Korean Med Sci 2021 Apr.	韓国	全国データベース	ETV : 21,486 TDF : 54,799	48.4 46.1	35.8% 33.9%	39.8 42.8	1.46 1.36	HR 0.93 (0.86-1.01)
Pol S, et al. Aliment Pharmacol Ther 2021 Mar.	フランス	ANRS Co22 Hepather コホート	ETV : 814 TDF : 986	49.2 44.8	9.0% 9.0%	50.4 50.4	0.16 0.18	HR 1.51 (0.58-3.92)
Güzelbulut F, et al. Turk J Gastroenterol 2021 Apr.	トルコ	病院コホート (単施設)	ETV : 248 TDF : 359	45.5 43.7	35.9% 21.2%	58.6 47.0	0.99 0.50	OR 0.66 (0.24-1.80)
Shin JW, et al. Dig Dis Sci 2021 May.	韓国	病院コホート (多施設)	ETV : 894 TDF : 900	52.0 51.0	49.2% 41.7%	82.8 45.6	NA NA	HR 0.83 (0.52-1.31)
Lee JH, et al. Eur J Intern Med 2021 Jul.	韓国	病院コホート (多施設)	ETV : 405 TDF : 321	57 55	45.2% 40.2%	47.4 44.5	2.28 1.79	HR 0.93 (0.70-1.23)
Lee HW, et al. Hepatol Int 2021 Aug.	韓国	病院コホート (多施設)	ETV : 1,525 TAF : 285	52.3 49.5	29.0% 33.7%	37.3 35.3	1.67 1.19	HR 0.68 (0.35-1.32)
Na JE, et al. J Viral Hepat 2021 Oct.	韓国	病院コホート (多施設)	ETV : 671 TDF : 665	51 49	56.2% 45.4%	62.4 45.6	1.93 1.43	HR 0.82 (0.52-1.29)

* 以外は全体コホートにおける補正データを記載。*は PSM コホートの補正 HR。

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B 型肝炎治療ガイドライン（第 4 版），2022 年 6 月。P80-82

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html（2022 年 10 月参照）一部改変して転載

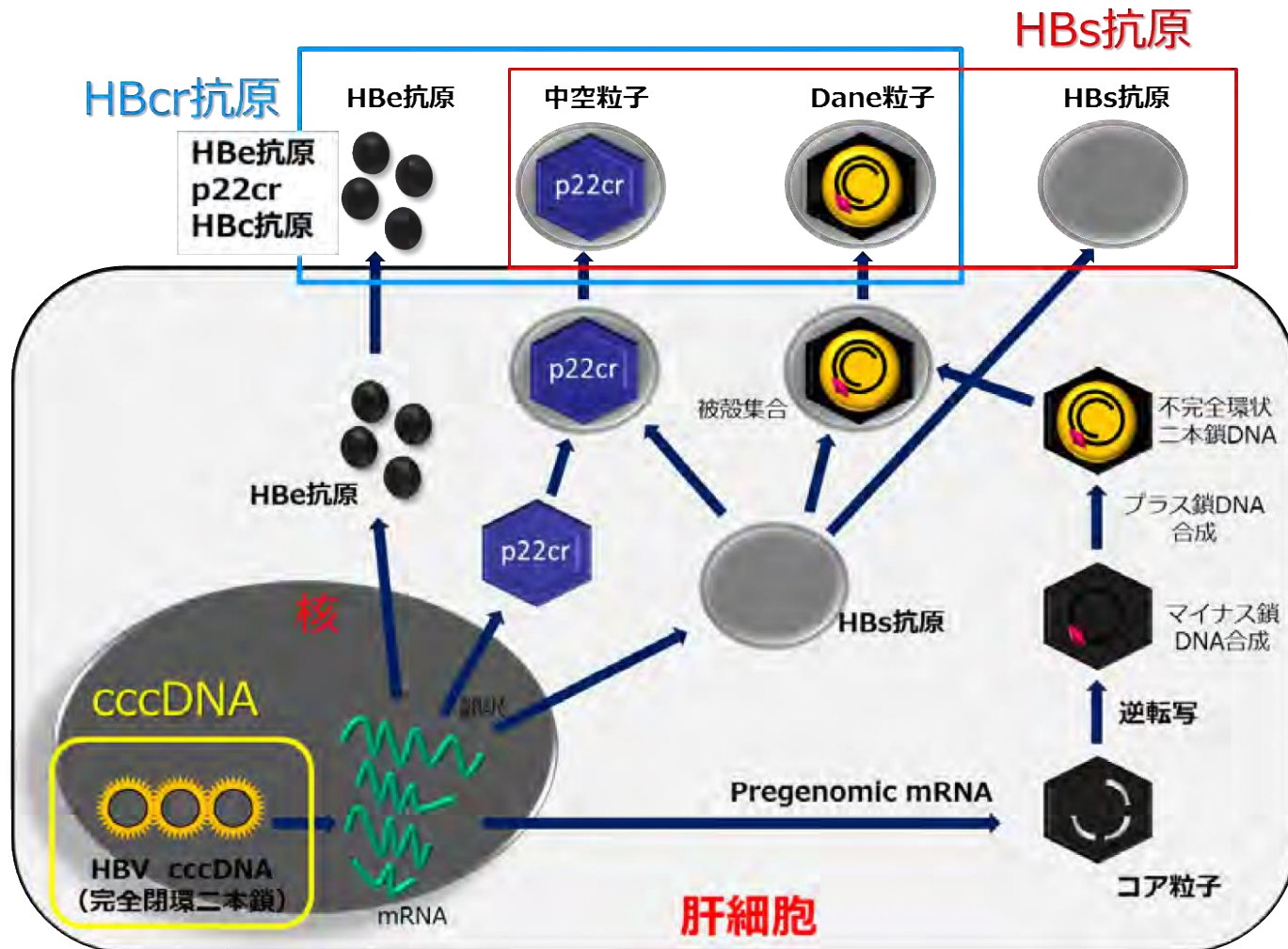
核酸アナログ投与中
肝発がん率：

- ETV = TDF
- ETV > TDF

テノホ、タフの方が発がん
抑止効果が強いかも？
比較対象集団に差があり、
結論は出ていない

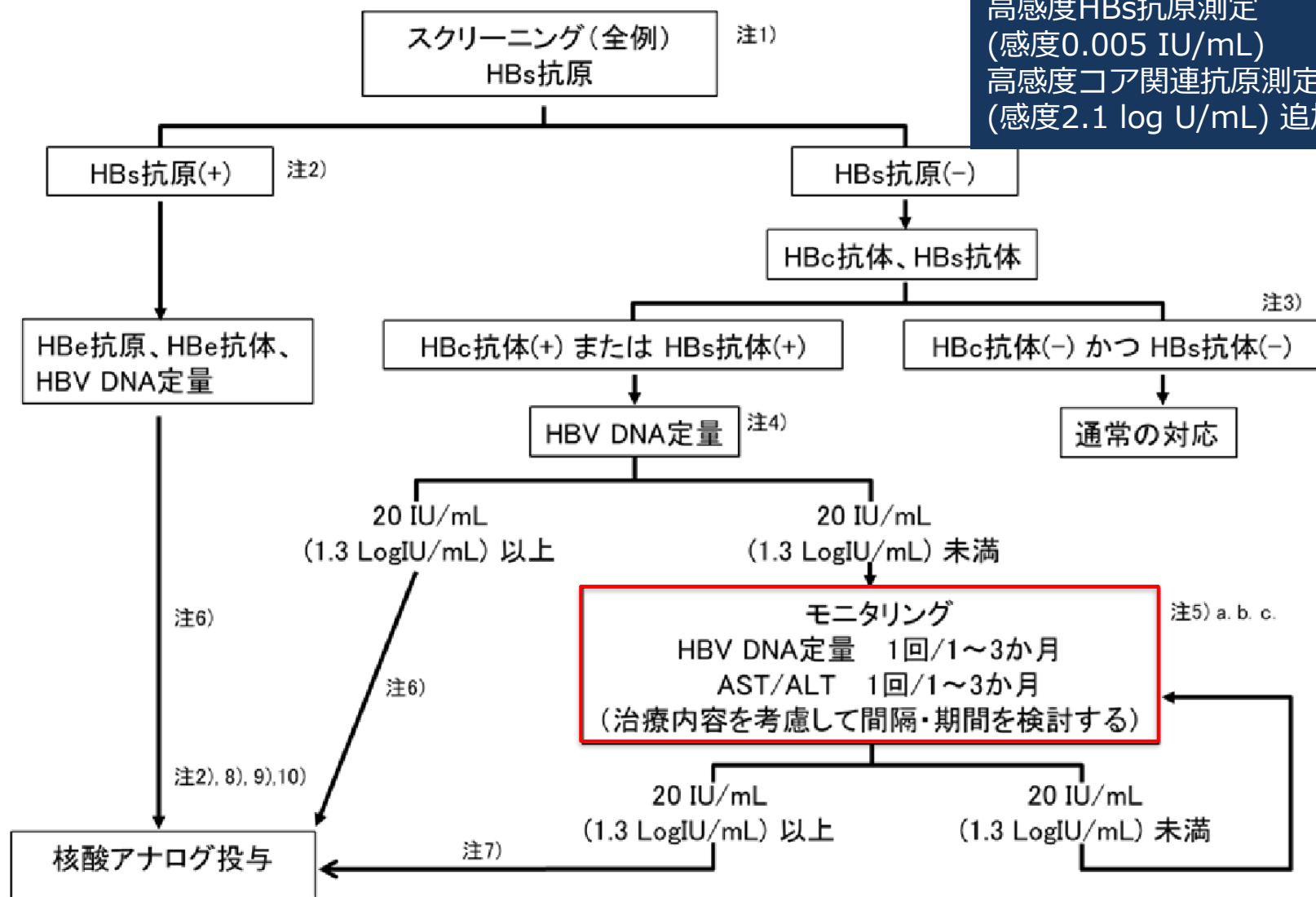
須田剛生, 田中 篤
肝臓 63巻12号 509-521, 2022

HBコア関連抗原はcccDNAと相関し発がんリスクを反映



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

モニタリング法（迅速診断可能）
高感度HBs抗原測定
（感度0.005 IU/mL）
高感度コア関連抗原測定
（感度2.1 log U/mL）追加

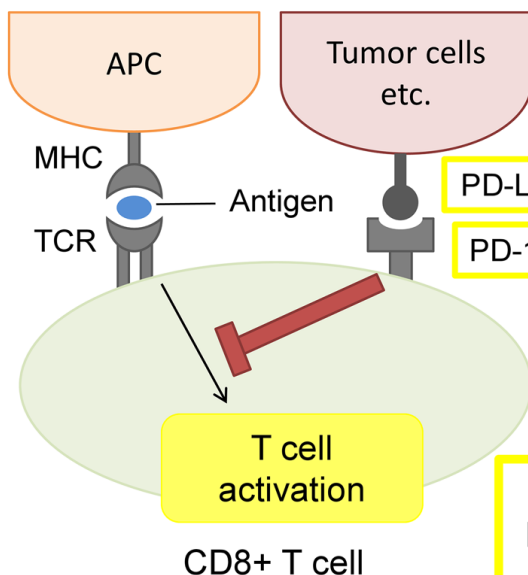
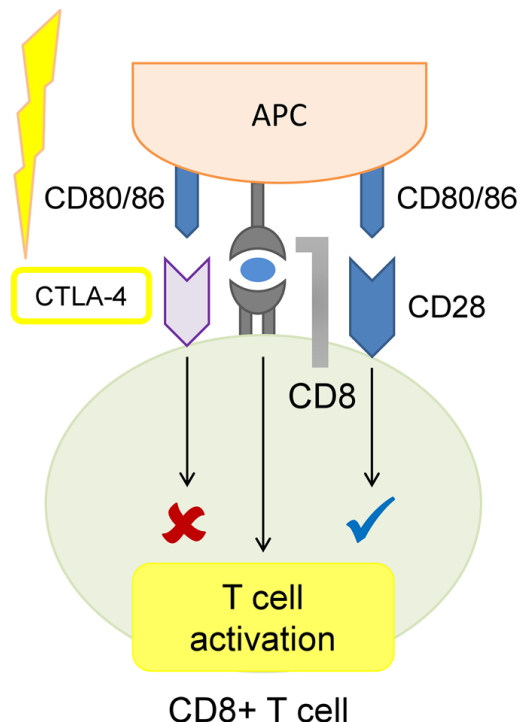


免疫チェックポイント阻害剤

トレメリズマブ

ヤーボイ

Tremelizumab
Ipilimumab



Durvalumab
Atezolizumab
Avelumab

イミフィンジ
デセントリク
バベンチオ

Nivolumab
Pembrolizumab
Tislelizumab
Camrelizumab
Spartalizumab

オプジーボ
キイトルーダ

免疫チェックポイント阻害剤によるHBV再活性化

表2 後ろ向きコホート研究における免疫チェックポイント阻害剤治療中のHBV再活性化の報告

地域	患者数	ICI 治療前 HBV 感染状態	HBV DNA	ICI 治療前 NA 投与	HBV 再活性化率	原疾患	ICI	最大 ALT (HBV-DNA) 値	経過
中国	55	HBsAg 陽性	陰性	あり	1 (1.8%)	肝癌	NIVO	298 (3.3)	回復
	24	HBsAg 陽性	陰性	なし	5 (20.8%)	上咽頭癌, メラノーマ など	Camrelizumab	465 (7.8)	回復
シンガポール	35	HBsAg 陽性	陽性	あり/なし	0 (0%)				
	62	HBsAg 陽性 (n=55)		あり	6 (9.7%)	肝癌	PD-1/PD-L1/ CTLA-4 阻害剤	不明	回復
韓国	464	HBsAg 陽性	陰性	あり	2 (0.4%)	肝癌	NIVO	193 (6.5)	回復
	47	HBsAg 陽性	陰性	なし	3 (6.4%)	肺がん	PEMBRO	1177 (6.6)	回復
台湾	2954	HBsAg 陰性		なし	0	腎癌など	NIVO + IPILI	1768 (6.6)	回復
	19	HBsAg 陽性	陽性	あり	0	肝癌	NIVO/PEMBRO		
	6	HBsAg 陽性	陽性	なし	1 (16.7%)	肝癌	NIVO	209 (5.2)	回復
	35	HBsAg 陽性	陰性	あり	0	肝癌	NIVO/PEMBRO		

IPILI, ipilimumab ; NIVO, nivolumab ; PEMBRO, pembrolizumab

単位 : HBV DNA ; log IU/mL, ALT ; U/L.

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編 : B 型肝炎治療ガイドライン (第 4 版), 2022 年 6 月. P102

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html (2022 年 10 月参照)

免疫関連肝障害のグレード別対処法

Grade	症状	投与可否	対処方法（抜粋）
1	ASTまたはALT正常上限～3.0倍以下 総ビリルビンが正常上限～1.5倍以下	投与継続	肝機能のモニタリング
2	ASTまたはALT正常上限 3.0倍～5.0倍 以下 総ビリルビンが正常上限 1.5倍～3.0倍 以下	投与休止	- 症状が5～7日を越えて持続, または悪化 0.5-1.0mg/kg/日の経口メチルプレドニゾロンまたはその等価量のステロイド薬を投与 - 肝機能がGr-1またはベースラインに改善した場合は,少なくとも4週間以上かけてステロイドを漸減
3	ASTまたはALT正常上限 5.0倍～20.0倍 以下 総ビリルビンが正常上限 3.0倍～10.0倍 以下	投与中止 再投与しない	1.0-2.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロンまたはその等価量のステロイド薬を投与 - 肝機能がGr-2に改善した場合は,少なくとも4週間以上かけてステロイドを漸減
4	ASTまたはALT正常上限 20倍以上 総ビリルビンが正常上限 10倍以上	投与中止 再投与しない	- 症状が3～5日を越えて改善しない, または再度悪化した場合はミコフェノール酸モフェチル1gの1日2回投与 3～5日以内に反応なしの場合は他の免疫抑制薬を考慮

母子感染予防としてのTDF投与

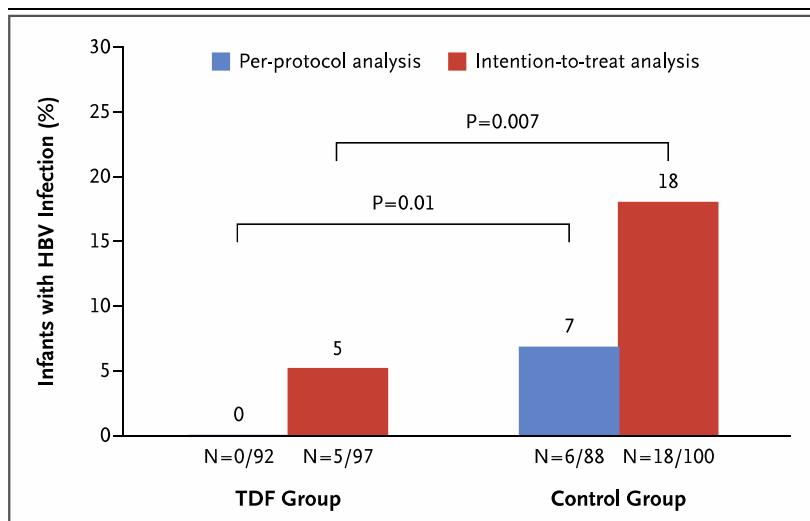


Figure 2. Rate of Hepatitis B Virus (HBV) Infection among Infants.

The intention-to-treat analysis included the infants born to all enrolled participants except for women who withdrew consent before the initiation of treatment. The per-protocol analysis excluded infants born to women who withdrew consent, were lost to follow-up, or discontinued treatment for any reason.

HBe抗原陽性妊婦 (N=200)

HBVDNA>200,000IU/ml

TDF服用：妊娠30–32週～出産後4週まで

出生児：通常のHBワクチン+HBIG投与

出産後28週でのHBワクチン効果を比較

- TDF投与群で母子感染率低下
- 母、児とも安全性に差なし

Pan CQ, et al. NEJM 2016

【Recommendation】

- 高HBV量 (5.3log IU/mL (200 000 IU/mL) 以上) の妊婦においては、出生直後からのHBIGとHBワクチン投与が完遂しても相対的に母子感染リスクが高く、妊娠28週から核酸アナログの予防投与が少なくとも出産時まで行われる事が推奨される。(レベル1a、グレードA)
- 核酸アナログは、薬剤耐性株の出現率が低く、妊娠中の投与において子宮内胎児死亡率・早産児発生率・新生児死亡率の上昇が報告されていないTDFが推奨される。