

## 第 12 回大分肝炎ネットワーク in 植田 議事録

日 時： 平成 28 年 5 月 31 日 (火) 19:00~20:30

場 所： 植田市民行政センター内 2 階 会議室 1

司 会：

大久保内科外科 (内視鏡) クリニック 大久保 卓次 先生  
大分大学附属病院 肝疾患相談センター 清家 正隆 先生

演 者：

大大分赤十字病院 肝胆膵内科 部長 成田 竜一 先生  
医療法人創起会くまもと森都総合病院  
肝臓・消化器内科部長 宮瀬 志保 先生

コメンテーター：

大分県厚生連 鶴見病院 大河原 均 先生  
国家公務員共済組合連合会 新別府病院 香川 浩一 先生  
大分大学医学部附属病院 本田 浩一 先生

～開催にあたり～

第 12 回になります。肝炎ネットワーク in 植田を開始いたします。

この会も 12 回になりこの地区でみなさんとネットワークを構築し、最近様々患者さんを送って頂き本当にありがとうございます。今後もネットワークを広げて治療がまだ行き届いていない人になるべく治療が行き届くよう、そして今は受療までのハードルが低くなっていますので是非ご紹介をお願いしたいと思います。また本会は今まで中外製薬(株)にサポートして頂いていたのですが、今後は肝疾患相談センターが事務局となり継続していきたいと思っております。どのような形になるか分かりませんが、ご案内はこちらからさせて頂き継続していきたいと思っておりますのでよろしくお願いいたします。

この度の熊本地震で宮瀬先生も大変な思いをされたようですがやっとお越しいただきました。前半は大分赤十字病院の成田先生に DAAs 治療の現状を情報提供して頂きディスカッションしたいと思います。その後特別講演に移りたいと思っておりますのでみなさん活発なご討議をよろしくお願い致します。

## 「当院での DAAs 治療の現状」

大分赤十字病院 肝胆膵内科 部長 成田 竜一先生

当院では全部で 59 例使用していますのでその経験をお話したいと思います。

DAC+ASV24 例、Harvoni18 例、Viekirax5 例、SOF+RBV12 例、高齢者では 82 歳の方にも使用した経験があり、男女比も女性が当初は多かったようです。肝硬変の割合が 3 割、IFN 治療歴も 3 割、癌の治療歴が 17%でした。

背景としてヴィキラックスの方が腎機能の悪い症例が多かったようです。副作用はどれも重篤なものはありませんでしたが、中止例が 1 例、肝障害が 4 例、減量例が 2 例と特に問題なく治療することができました。腎機能は透析患者でも使われているということで問題ありませんでしたが、ハーボニーは若干腎機能が低下しました。ウイルス陰性化率に関しては中止例も含めて 100%であり、ヴィキラックスの最終結果はまだ出ていませんが今のところ全て効いています。ソフォスブビルとリバビリンの併用例では後ほど提示しますが、終了時点ではウイルスは陰性化したものの再燃した症例を経験しました。経過ですが 8 週後に陰性化した症例がありましたが多くが 4 週で陰性化しました。中止した患者さんは 75 歳の女性で肝硬変は合併しておらず、IFN の治療歴・癌の治療歴もありませんでしたが、7 日目に 39 度台の発熱があり投与を 8 日で中止しました。血小板は 6 万、CRP も 6 程度、投与中止後も発熱は続きましたが、結果的にはウイルスは 8 日目の時点で陰性化していました。ハーボニーに関しても 8 週で消えた症例もありますが、およそ 4 週で検出感度以下になる症例が多く速やかに効く印象です。GFR を注意しながら見ていたのですが、10 以上低下した症例が 2 例あり GFR40 近くまで低下した症例もありましたが、治療開始時点で比較的腎機能が保たれている症例に使っていたので治療中止することはありませんでした。

ソフォスブビルに関して陰性化しなかった症例を 1 例経験しました。背景としては肝癌の治療歴がある肝硬変の方で、基礎疾患として心房細動・糖尿病もあり、血症板数も低い症例でしたが、ヘモグロビン値が 14.4g/dl だったので通常量から始めましたが 12 g/dl まで下がり、また動機がして息苦しいとのことから早めに減量しました。治療終盤には 600mg まで増量しましたが、治療終了 3 か月後に再燃したことから、もう少し粘って色々工夫しながら投与すればもうちょっと良かったのかなと思います。

発癌については IFN 等の経過とは違う印象であり癌が見つかった 4 症例を提示します。1 例

目は肝硬変・癌の治療歴がある症例ですが局所再発に対して放射線治療を行い、4か月後にDAA治療を開始しました。ウイルスは陰性化しましたが7か月目にPIVKAが上昇し、リンパ節転移が見つかったことから放射線治療をしています。2例目は癌の治療歴がありRFAをしています。治療後3年4か月目にDAAの治療を始めました。終了4か月目のCTで癌が見つかり、AFPが2.21ng/ml・PIVKAもそれ程高くありませんでしたが前回のHCCとの関連は否定できませんでした。3例目は肝硬変があり癌の治療歴はない症例で治療終了2か月目にPIVKAが上昇し腫瘍が見つかりましたが、もともと腫瘍があった症例ではないかと考えています。4例目は先程のソフォスブビルが効かなかった症例ですが、重粒子線・TACEをしています。治療終了7か月でAFPが上昇し、高分化から脱分化したHCCと考えています。

自分の経験としては59例のほとんどの方が治療でき、1例は副作用で中止しましたがウイルスの持続陰性化が得られました。ハーボニーは腎機能の問題点もあると思いますが、2例で腎機能が少し低下したことから、それ程注意しなくてもいいのかなという印象を受けました。また発癌した4症例を経験しましたが、IFNの時と違い条件が悪い方にも治療しているので細かく調べた上で治療をしないと診断が遅れるのではないかなという印象でした。

質問：PIVKAが上昇した症例があったがDAA開始前のPIVKAは？

回答：治療前のPIVKAは当然低かったが、2症例とも治療終了後に急激に上昇した。

質問：全国の日赤グループで肝炎患者さんの検討をしていますか？

回答：武蔵野赤十字病院の泉先生が主導で年に2回くらいの検査や症例を集積している。

質問：ヴィキラックスとハーボニーの使いわけは？

回答：腎機能が悪くても処方可能であるものの、Ca拮抗剤を使っている人が結構多いためヴィキラックスは多少使いづらい。

## 「C型慢性肝炎のウイルス排除とその効果」

医療法人創起会くまもと森都総合病院

肝臓・消化器内科部長 宮瀬 志保 先生

C型慢性肝炎も終焉になってきましたが、DAAの治療とその効果についてお話させていただきます。

C型慢性肝炎の治療においてIFNの時代から何十年も経過しましたが、DAAが始まってからは数年、数か月単位で様々な薬剤が発売されウイルスの駆除率も上がってきました。

Genotype I型・高ウイルス量の方に限ると最初は2~10%でしたが、Peg-IFNの時代そしてDAAの時代が到来し今ではほとんどの患者さんで治る時代となっています。

DAAはウイルスのタンパク構造を阻害しますが、今はNS3・NS5A・NS5Bの阻害剤を組み合わせた治療となっており、今後も第一世代、第二世代と新しい薬が出てくるという状況になっています。まずDAC+ASVの治療ですが、初めてIFNフリーの経口抗ウイルス剤として発売された薬がウイルスの薬剤耐性変異があると効かないことから、NS3の部分のD168という部分の変異では治療効果が50%、NS5AのL31の変異であれば1/3の治療効果、Y93だと45%しか効かないということから薬剤耐性変異が問題となっていました。140例を測定するとY93の変異は16.3%の方で陽性でした。DAC+ASVはこういう耐性のある患者さんは効かないので、当院では少なくともY93を持っていらっしゃる方は1例も導入していないことから他施設よりも成績が良くなっているのかもしれませんが。平均年齢は70歳台で女性が多く、肝硬変の方も多く平均の血小板が12.6、SVRは現在のところ92.5%と非常に良好です。Non-SVR例は6人いましたが、陰性化した週数は関係なく6週目までにほとんど陰性化しています。64歳の男性の方は鬱でIFN治療が出来ない方ですが、コンプライアンスが非常に悪くBreakthroughを起こしたと思われます。耐性変異の有無で陰性化率を見ると耐性変異を持つ症例は徐々に陰性化率が低下し、最終的に差が生じました。当院での副作用による中止・減量例は10例、うち肝機能障害が5例、Breakthroughで中止例が4例、透析中の方で肺炎により1例中止しました。減量例のほとんどが肝障害でアスナプレビルを減量しており、35例中30例が肝機能障害によるものでした。当院では透析例でもアスナプレビルを投与していますが、HCV抗体が陽性だと死亡率が高くなるという報告があります。感染症や心血管死に関しても有意差があることから、透析患者においてはHCV感染による肝臓関連死だけでなく、他の関連死のり

スクも上げるという報告があるので、透析患者の生命予後を改善するためにはC型のウイルスを駆除することが先決となっています。当院で透析中の方12例にIFNをしたところ5例で効果が得られ年齢は全員若い方であり、50歳代以上になると副作用が多く発現し中止をせざるをえないという状況でした。DAC+ASVは透析患者でも治療ができるということで当院では19例の方に使いました。有意差はありませんが透析患者の方は陰性化率も高くその後の持続も良いということで、非透析患者に比べて最終的にSVR率も良い結果でした。中止例が1例ありましたがこの方は関節炎でステロイド7.5mgを長期に服用し肺炎を起こされました。そのβ-Dグルカンが上昇していたのでニューモシスチス肺炎が疑われ治療し、その後もウイルスが持続陰性してSVR達成しています。豊田先生らの論文において、透析患者では治療開始24時間後のベースラインからのウイルス量の下がり方が透析患者さんでは非常に速いということです。次にハーボニーですが、当院では155例に施行し、患者背景は年齢が70歳、肝硬変例はDAC+ASVより少し多かったようです。またDAC+ASVの導入を検討した時に変異が見つかりハーボニーまで待ったことから耐性変異がある症例が多く含まれています。80歳代の女性で腎機能低下例が1例ありましたが本人には腎臓が悪くならないように水を沢山飲むよう指導していたのですが、本人は逆にとらえて飲水を制限していたとのことでした。このような理解力不足の方がご高齢で増えてこられるので綿密に指導しないといけないなと思った1例です。ウイルスの陰性化についてはほぼ100%でしたが1例だけ再燃がありました。81歳の女性でPEG-IFNα-2aの90μgで少量長期されていたのですがトランスアミラーゼが下がらなかったため再度肝生検をしたところ、自己免疫性肝炎で肝硬変まで進行していました。ステロイドを始めたところ、正常化までは至らないもののトランスアミラーゼが低下しました。途中で肝癌が見つかり何回か治療後にハーボニーを開始しましたが再燃してしまいました。この症例は肝硬変であること、自己免疫性肝炎が合併していてステロイドを長期に飲まれていたということが、再燃の要因として挙げられると思われます次にソバルディですが121例に投与し、I型と比べると年齢が若い症例が多かったようです。II型の方が効果が若干悪く、最終的に94.1%の駆除率でした。Non-SVRは5例ありましたが確定的な原因は分かりませんでした。1人は前治療が無効で肝硬変があり、リバビリンのアドヒアランスが50%だったので、これらの因子が重なり再燃したと思われます。ソバルディの中止例は本人希望で1例、休薬が1例、貧血でリバビリンのみ休薬が2例ありましたがSVRを達成しまし

た。腎機能を調べたところ、eGFRは120例のうち80%くらいが60以上であり、減量・中止率はeGFR60以上の方ではほとんどいませんでした。eGFRが50未満になると90%の方がリバビリンの減量を余儀なくされているという状況でした。ただし減量してもSVRに関して殆ど差はないということで、リバビリンの量を守ればSVRは達成されているという状況です。eGFR別のウイルスの陰性化率をみたところ、eGER60未満と60以上ではほとんど差はないと思われます。腎機能が少し悪くてもある程度慎重に観察していけばSある程度はSVR達成できるのではないかと思います。

Genotype Iの治療ですが、年末頃に海外でMSDとBMSから腎機能低下例も有効な薬剤が発売され副作用も少なく良い治療ができるのではないかと思います。またDAC+ASVのテーラーメイドも海外で良いレジメンが出ており、I型は耐性例も駆除できるようになると思われます。ただしGenotype IIに関しては耐性例の駆除はまだ難しい状況です。

IFNの時代はGenotype Iの方が効きにくかったのですが、経口抗ウイルス剤になるとGenotype IIの方が効きにくい患者さんが増えると思われます。治療後のfollow upについてはIFN治療では多くのエビデンスがあり、治療SVR後の5年の発癌率は2.3~8.8%、10年の発癌率は3.1~11.1%とIFN治療後でも発癌率が高いと報告されています。発癌予測の為には治療後にALT、AFP、繊維化マーカー等の測定が有用ではないかとガイドラインに記載されています。IFN治療後に糖尿病等のリスク因子がある方は要注意で、線維化進展例・高齢・男性・飲酒・肝脂肪・糖尿病がある方は厳重にフォローしていく必要があります。定期的にスクリーニングを受けていた症例の5年生存率は93%ですが、受けていない患者さんは60%でありスクリーニングをしなければ予後が不良ということが報告されています。IFNでこのようなエビデンスが出ていますので、DAAにおいてもさらに厳重にスクリーニングをして高リスクの患者さんは注意していく必要があると思います。また現時点ではIFNフリーのDAAによってSVRが得られた場合に、IFNによるSVRと同等の発癌抑止効果が得られるかどうかについてはエビデンスがないとガイドラインにも書かれているので今後も観察する必要があると思われます。肝硬変になると発癌率は8%と非常に高いのですがIFNによりと線維化が少しずつ低下すれば発癌も抑止されるとおもいますが、これがそのままDAAにもあてはまるかどうかは今後検討する必要があります。当院でDAAを導入した443例中、治療終了した400例でDAA開始前後のアルブミン、AFP、WFA+M2BPGiの変化について調べてみたところ、アルブミンは全体的に

治療終了時から上昇する傾向があり治療前後で明らかに肝機能が良くなっています。AFP は治療終了時から終了後 12 週にかけて更に AFP が低下するという結果でした。肝硬変の有無別に検討すると、M2BPGi は肝硬変の有無に関係なく治療するにつれ速やかに低下しその後はあまり変化がありませんでしたが、肝硬変がある方の方が下がり方が非常に大きく、肝硬変の方の方が治療に関するメリットが高いというふうに考えられます。線維化マーカー以外にも肝臓の硬度を測ることにより発癌を予測するという方法もあります。当院では VTQ というエコーでみながら肝臓の硬度を測るという検査の有用性について 261 例で調べたところ、F1 と F2-4 の区別、もしくは F1、2 と F3、4 の区別、F4 と F1-3 の区別が非常にきれいに分かれている状態ですので、他の繊維化マーカーに比べますと VTQ は肝臓の硬さの診断には有用ではないかと考えております。

ただし乖離例があり、皮膚と肝臓の距離が厚い人、具体的には 17.5mm 以上ある場合はこの検査は向いておらず別のマーカーが必要であると分かりました。一つの検査だけで発癌の予測をすることは困難だと思いますので VTQ や他の繊維化マーカー、M2BPGi・AFP を組み合わせて行くべきかと思われませんが、DAA 後の発癌因子としてどれが有用だという結論は出ていない状況です。IFN フリーの経口抗ウイルス剤による治療で再発しやすいという論文が最近発表されており、画像上根治が確認された肝癌既往 58 例で 16 例 27.6% が DAA 後に再発し、HCV 感染時に認めた免疫サーベイランスが途絶えたことで発癌が促進されたのではないかと結論ですが、58 例での解析なので今後の更なる検証が必要と思われる。当院では肝癌既往例が 35 例でそのうち 10 例が再発しました。S4 の 1cm 肝切除後に AFP が低下した高分化肝癌 F1 の 80 歳女性ですが、再発予防の為にペガシスの少量長期を始め隔週投与もしながら 2 年以上続け、MRI で癌がないことを確認してハーボニーを開始しましたが S5 に 1cm の腫瘍が見つかり治療しました。AFP も PIVKA も上昇していませんが DAA と関係がないかどうか今後のデータ蓄積が待たれるところです。

質問：透析患者に対する治療の現状は？

回答：治療を勧めても患者自身が治療を拒否されるケースが多い。週 3 回の透析とは別に受診することが難しい。

質問：肝硬度の診断能が一番良いのは？

回答：肝生検をゴールドスタンダードにしているが、M2BPGi 等の結果と異なることもあるので複数の検査を組み合わせるのが良いのでは。

質問：肝硬変がない症例で AFP が低下しない理由は？

回答：DAA 治療終了後に飲酒を再開することも理由の一つとして考えられるが、他の因子も考えられるので一人一人調べる必要がある。

質問：アルブミンの変化については？

回答：ALT 正常でもアルブミンが上昇するので、特に肝硬変や HCC 既往のある方はアルブミンを測定するメリットがあるのでは。

～総括～

殆どの方が治るようになり failure の対応専門医の仕事となりますが、今後は治った人達をどう管理するかが今後の大きなテーマになります。今後も皆様のご協力を宜しくお願い致します。

参加者：

秋吉医院	秋吉達次郎
大分県厚生連健康管理センター	足立晶子
大分循環器病院	高橋裕幸
大分赤十字病院	成田竜一
大分赤十字病院	根布屋悟
大分大学	本田浩一
大分大学	佐藤雪子
大分大学	藤田莉穂
大分大学	清家正隆
大分大学	織部淳哉
大久保クリニック	大久保卓次
織部病院	首藤能弘
北崎医院	北崎恭一郎
くまもと森都病院	宮瀬志保



健康の森調剤薬局  
佐藤医院  
新別府病院  
正内科医院  
鶴見病院  
秦医院  
森内科医院

亀岡眞利子  
佐藤慎二郎  
香川浩一  
正宏樹  
大河原均  
秦一敏  
森哲  
敬称略

