

## 第 14 回大分肝炎ネットワーク in 植田 議事録

日時：平成 29 年 3 月 23 日（木）19：00～20：30

場所：ホルトホール大分 405 会議室

司会：

大分厚生連鶴見病院 肝疾患センター長

大河原 均 先生

大分大学医学部附属病院 肝疾患相談センター 診療教授

清家 正隆 先生

演者：

大分大学医学部附属病院 消化器内科

織部 淳哉 先生

熊本大学大学院生命科学研究部 消化器内科学 准教授

田中 基彦 先生

コメンテーター：

森内科医院 院長

森 哲 先生

～開催にあたり～

清家先生：前半は織部先生よりレミッチの話を頂き、後半は熊本より田中准教授より最近の新しい知見を幅広く紹介頂く予定になっておりますので本日どうぞよろしくお願ひ致します。

### 「当科におけるレミッチ投与症例の検討」

大分大学医学部附属病院 消化器内科 織部 淳哉 先生

最初に、肝臓外来患者へのかゆみアンケートの結果、そして次にレミッチの投与症例の検討について報告させていただきます。外来の通院患者さんに行った結果ですが、男性 122 例、女性 179 例、計 301 例にアンケートを実施致しました。

まず「かゆみを自覚することがありますか？」という質問に対し、『はい』と答えた方が 123 例の 41%にも及んでいました。次にかゆみがあると答えた患者さんに「かゆみの程度」、そして「昼と夜どちらが多いですか？」とお聞きした所、「いてもたってもいられない」3%、「かなりかゆく人前でもかく」17%、計 20%の患者さんがいる。そしてそのかゆみのある方で「いつかよくなるか？」についてお聞きした所、合計で 93%が夜かゆいという結果でした。そして次に「かゆみに対して薬を使用しているか？」に

ついでですが、『はい』と答えた方が 39%であり、意外と何もしていない患者さん也可以在ことが分かりました。その中の薬の内訳は「飲み薬」が 27%、「塗り薬」69%、その他の患者さんが一部いました。「かゆみが良くなったかどうか？」について伺った所、半数が「かゆみが減った」と答えていました。肝臓外来患者アンケートをまとめますと、41%でかゆみを訴え、夜にかゆみを訴える方が 93%、そして治療によりかゆみを十分にコントロールできていない症例が 48%という結果が得られました。

次にレミッチ投与症例の結果の報告です。対象患者さんは 2015 年 10 月～2017 年 2 月までに当科でレミッチを投与した 16 例を対象としております。平均年齢 70 歳、男性 6 例、女性 10 例です。背景と治療効果について調べ、次に有効例、無効例について背景因子を比較検討し、効果の判定は投与開始後に患者への聞き取りを実施しました。

結果ですが、レミッチ投与症例のうち 7 例 44%（効果があるかどうかかわからいが続けている方も含む）に「効果あり」という結果が得られました。有効例、無効例の背景比較ですが、特に有意差はありませんでした（肝機能等）。投与日数のみ有効例で投与日数が長かったという結果が得られました。無効例については早めにやめている方が多かったが本人が拒否した訳ではなく、入院患者さんで入院中に効かなかったため中止したものでした。レミッチ投与後のデータ推移ですが、AST 等特に有意差はありませんでした。

まとめですが、レミッチ投与症例の 44%に有効でした。有効例、無効例の背景では有効例では投与日数が有意に長く、無効例では短期間で投与を中止していることが多い印象でした。結語ですが、肝臓外来においてかゆみを自覚している患者さんは多く、従来の治療では制御が不十分な印象があります。レミッチが肝疾患患者さんへのかゆみの改善の選択肢の一つにはなるが効果がない症例もあるので今後症例を蓄積する必要があります。

#### ・質疑応答

松永先生：肝疾患のかゆみの治療薬において、胆汁酸の代謝について影響があるか？

織部先生：その部分については少し分かりかねます。

清家先生：松永先生の質問は重要であり、以前コレバイン等を使用していたが副作用が多かった。だがレミッチは $\kappa$ 受容体に作用することから基本的には胆汁酸に関与しないものと考えられる。かゆみの原因等を考えながら使うと良いかもしれません。

清家先生：2.5 $\mu$ g と 5 $\mu$ g あると思うが、5 $\mu$ g まで増やした症例、そして 2.5 $\mu$ g と 5 $\mu$ g でどのくらい効果が違うかを検討すると面白いかも知れない。無効例について投与期間短いと考察があったが有効例の中に中止例が多くあったのではないかと（効いたからやめる）。その違いをもう少し明確にするといいかもしれません。

## 「肝疾患治療の最新の知見」

熊本大学大学院生命科学研究部 消化器内科学 准教授 田中基彦先生

C型肝炎はIFN治療からDAA製剤へ、B型肝炎は核酸アナログが進展し肝癌発症課題が残ります。肝硬変ではトラバラタン・リファキシシン・ルストロンポパグ・ナルフラフィン塩酸塩などの新薬が登場しています。SVR後の発がんや肝癌・肝硬変に関して肝癌死亡率が2015年について3万人を割り(28876人)膵癌より減少しています。理由としてリスク因子としてウイルスの絞りこみよることが要因で減少しているのではと考えられます。田中先生が所属されている熊本大学の共同研究(当時は藤山教授:東京大学小俣班との共同研究)の肝癌発症抑制データの解析結果を紹介されました。IFN治療歴の有無での経過観察ではIFN治療有で発がん抑制のデータがでていますが患者割り付けでIFN治療有群では肝の線維化が進んでいなかったことが分かりました。

また患者平均年齢が5歳程度若かったのですがIFN治療でウイルスが消失すると発がんリスクが低下しています。肝癌の発がんリスクでSVRとAFPが高値を示すとリスクが上昇し肝癌の発症リスクに関して犬山分類によるとC型肝炎によるものが減少しNoBNoCが上昇しており今年にはC肝を上回るのではと考えられます。

九州の疫学肝癌死亡数データでは全体的に死亡数は減少しているが2014年度は上昇しており熊本県が大分県を抜きました。

C型肝炎における抗ウイルス治療の変遷はIFN治療からDAAS製剤へ(2004年にPeg-REV、2011年にPEG-REV・DAA製剤 2014年DAA製剤へ)移行しています。熊本大学でのDAA製剤の治療成績は全国の治療成績とほぼ同等でした。DAA製剤で治療成績が100%近くになったが、非推奨例も存在しています。IFN Free治療のこれからの課題としてHCC根治後のDAA治療は再発を促す可能性がある(ミラノ報告)ことが挙げられます。一方虎の門病院などの国内データではかわらないとの報告もあり熊本大学ではIFN-Free VS IFN-basedのデータで有意差がないことが紹介されました。

マネジメントが必要な肝硬変としてアルブミン製剤を使用すると肝不全を改善することが分かっています。他に肝疾患の痒みについて調査する為熊本大学では508例にアンケートをとりました。(内訳:慢性肝炎49%,肝硬変13%,肝がん10%)アンケートからかゆみを訴えた方が22% 他にだるさ33% 不眠・食欲なし27% 精神疾患 痒みと不眠の症状が有る方が確認されています。疾患別では肝硬変患者は痒みの訴えが多い(50%)ことが分かりました。

※症例 76歳女性

HCC発症しRFAを施行しソスバビルデイル配合錠でHCVを排除。HCV→RFAを2回施行。痒みを訴えレミッチを2.5μg投与(眠くなった)

TBA(総胆汁酸)192μmol/L ビリルビン上昇無

※症例 65歳男性

HCCを発症しRFA治療を施行しその後ソラフェニブ・レタス配合錠でHCVを排除。アレロックを痒みの対策で使っていたが効果がなく、レミッチを投与開始。2週間後少し軽くなる。4週間後随分痒みが軽くなった。

・質疑応答

森先生：SVR後のHCCのフォローアップの期間について、1年が良いのであった話がありました。田中先生はどのくらいが良いとお考えでしょうか。（森先生は6ヶ月で実施）

田中先生：1年では肝硬変でウイルスが排除された方は長すぎると考えています。6ヶ月が良いと思いますが、大学病院では1年に1回が限界なので、半年に1回検診ドックで、半年は大学病院での周期にしています。

森先生：初発でS1の肝癌発症は予後が悪いと思いますが何か因子がありますか？

田中先生：S1のコントロールが難しい。悪性度の高いがんが潜在しておりぼつぼつと出て入ると推察しています。

清家先生より

この症例は興味深い。ぼつぼつと出てきている。バスキュラリティーが乏しいのでは？

田中先生：この症例は血流がはっきりしない、キャラクターの異なるがんが関与しているのではと考えます。

清家先生：発がん管理をどうしていきますか。エコーに死角があるのではないかと、死角がないものが必要ではないでしょうか。

田中先生：慢性肝炎・若い患者さんはエコーでも良いと思います。しかしそれ以外の患者さんはMRIもいると思います。現状ではコスト面など難関があるのが現状であります。

清家先生：腫瘍マーカーが意義をなさないことをどのようにとらえていますか。

田中先生：今後は明確にしていかななくてはならず画像でのフォローがいるのではないのでしょうか。腫瘍マーカーは必ずしも一致していません。

森先生：この症例でPIVKA-IIは少しずつの上昇がなかったのですか。

田中先生：全くなかったです。血液検査は上がっていません。

清家先生：100%治る時代にどのように管理して行きますか。佐藤先生開業された立場からどうでしょうか。

佐藤先生：HCCのフォローアップをどうしますか。定期的に大学病院行くべきではないでしょうか。

田中先生：大学病院でHCCが治癒した場合通院（フォローアップ）が難しい。かかりつけ医からMRIがスムーズにできると便利になるのでCTと画像・スムーズな予約などのアクセス面が必要になってくると思います。

清家先生：AST・ALTが高いのもリスク因子であるが開業医の先生にどのようにお伝えすればよいですか。

田中先生：以前の九州全体でASTよりALTが高いのが多いです。

清家先生：治療後のALT高値はなぜでしょうか。

田中先生：線維化進展では20前後まで下がらないのは要注意です。

成田先生：アルブミン酸化型と還元型について、輸血で入れるのはどの型でしょうか。

田中先生：製品によって割合が異なります。強ミノと入れる場合は酸化型が減り還元型が増えます。

成田先生：濃縮再静注の場合はどうでしょうか。

田中先生：データがないので宿題とさせていただきます。

松永先生：アルブミンの値が生命予後と結び付いているが、還元アルブミンが低たんぱくが進むにつれて低下する事は肝疾患に特有ののでしょうか？

田中先生：十分に検討出来ていないですが、肝疾患に限定ではないと思われる。

清家先生：BCAA投与でアルブミンが動かないケースがあるが、その場合も還元型が相対的に増えていて飲み続けたほうが良いのでしょうか？

田中先生：長期的な経過では評価はしにくいと思われれます。

佐藤先生：人工アルブミンに関してはどのくらいすすんでいますか。

田中先生：化血研の遺伝子組み換えをやっていたが進んでいません。

清家先生：痒みのアンケートはどのように進めていますか。

田中先生：大学の倫理委員会を通過させ、アンケートはコディネータに外来で実施してもらいました。

森先生：痒みの治療でレミッチを2例使われた症例の胆汁酸の動きは如何でしたか。

SVRになり胆汁酸は正常化しましたか。

田中先生：2例目の胆汁酸は低下してきています。痒みと肝機能値の相関でDAA治療による（ウイルス消失）ものではない推測されます。

総括-清家先生より-

肝硬変のマネジメントが福DDWの1つテーマになっています。新しい薬剤のもう少し主治医（Dr）側にも使い方を工夫してもらいたい。織部先生の発表のデータ（レミッチ）ではVASをどのように入れるかを検討すると良くなると思います。田中先生のご講演を拝聴して人柄がにじみ出ており非常に良い内容でした。C型肝炎の治ることに関心が行っているなか、肝炎のマネジメントに力を入れる事で医療の質が上がる事を実感しました。