

# 第15回肝炎ネットワークin大分 議事録

日時：平成29年9月28日（木） 19:00～20:30

場所：ホルトホール大分 408会議室

司会：

別府医療センター 消化器内科 医長

鶴田 悟 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：

豊後大野市民病院 消化器内科 部長

棚橋 仁 先生

香川県立中央病院 肝臓内科 院長補佐

高口 浩一 先生

コメンテーター：

森内科医院

森 哲 先生

大分赤十字病院

成田 竜一 先生

大分大学医学部附属病院

本田 浩一 先生

参加者：

大分県立病院

加藤 有史 先生

大分大学医学部附属病院

織部 淳哉 先生

大分大学医学部附属病院

遠藤 美月 先生

大分大学医学部附属病院

荒川 光江 先生

大分大学医学部附属病院

所 征範 先生

大分大学医学部附属病院

藤田 莉穂 様

織部病院 医療

首藤 能弘 先生

正内科医院

正 宏樹 先生

鶴見病院 厚生連

大河原 均 先生

《一般演題》

司会：別府医療センター 消化器内科 医長 鶴田 悟 先生

「豊肥地域におけるC型慢性肝炎診療の現状」

演者：豊後大野市民病院 消化器内科 部長 棚橋 仁 先生

現在、C型慢性肝炎はDAAs (Direct Antiviral Agents) の登場により、100%近く治癒する疾患になったと言われており、将来的に撲滅が期待されている。しかし、DAAs 発売以降減少傾向にあるものの、現在でも肝癌で死亡する患者は年間約3万人近くおり、そのうちC型肝炎ウイルスが原因である患者が7割を占めている。今後、肝癌患者を減らすためにも、慢性肝炎患者の早期掘り起こしが急務であり、当院でも多くの取り組みを行っている。本講演では、豊肥地区におけるDAAs 治療の現状とC型慢性肝炎患者の掘り起こしに関して紹介する。

豊肥地区では大分市をはじめとした他の地区と比較して、非常に高齢者が多いことが特徴であり（高齢化率：豊後大野市24.7%、竹田市27.6%）、当院のDAAs 治療患者も70歳以上が半数以上であった。また、DAAs 治療患者では紹介患者が53%を占めていたが、紹介時には既に慢性肝炎が進行している患者が多く、慢性肝炎患者の早期発掘ができていなかった。竹田市の市民公開講座で肝炎ウイルス検査受診の有無を調査した結果、「ある」と答えた患者は30%であり、大分市の55%と比較すると低い割合であった。九州はHCVキャリアが全国平均よりも多く、HCVキャリアは高齢者に多いという特徴から見ても、豊肥地区におけるC型慢性肝炎患者を減らすためには、患者を早期発見できる仕組み作りが必要だ。

次に、当院で行っているC型慢性肝炎の掘り起こしに関する調査結果を紹介したい。電子カルテのアラート機能を使用し、外来・入院歴のある患者を調査した結果、HCV抗体陽性患者は130名おり、約半数が高力価の患者であった。さらに、HCV抗体陽性が判明した診療科を調べてみると、整形外科・外科で約50%を占め、内科では32%であった。しかし、その中で実際にDAAsが導入された患者は15%に留まり、76%の患者は終診・追跡不能となっていた。また、治療介入必要群（抗体高力価、血小板<15万、ALT>30）の患者に注目してみても、DAAsが導入された患者は30%程度であり、終診・追跡不能な患者が50%を占めていた。

この結果を受け、現在当院では通院中・入院中の患者には主治医に通知を送り、消化器内科受診を促しており、高リスク患者にはHCV抗体測定を促す文書を通知している。今までは当院でも入院患者や通院患者に対し、ルーティン診療になっていることが多く、医療従事者からの積極的な潜伏患者の発掘に取り組めていない現状があった。今後、C型慢性肝炎の撲滅のためには積極的に患者を発掘し、抗体検査をしていくことが重要であり、当院でもより一層取り組みを強化したいと考えている。

### 【質疑応答】

質問：整形外科・外科で抗体検査陽性となった患者のうち、どの程度の患者が消化器内科に紹介されてくるのか？

回答：3割程度の患者が紹介されているが、多くの患者はそのまま紹介されない現状がある。外科では術後すぐに終診となってしまう、消化器内科に紹介されないことが大きな課題であるため、今後その点を改善していきたい。

質問：導入した電子カルテのメーカーはどこか？また、アラートシステム導入時のコストはどのくらいかかるのか？

回答：当院では富士通のものを使用している。富士通ではアラートシステムの導入コストはかかっていない。

質問：終診になってしまう患者層としては高齢者と若年者どちらが多いか。

回答：若い患者の方が多い。今後、肝炎コーディネーターと連携を取り、より踏み込んだ肝炎患者の発掘・治療に取り組むことで終診になっている患者が減らせるかもしれない。

### 《特別講演》

司会：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

## 「肝疾患に残された課題」

演者：香川県立中央病院 肝臓内科 院長補佐 高口 浩一 先生

近年、多くのDAA製剤が発売されている中で、C型慢性肝炎に残されている課題として香川県の連携病院で解析したデータを紹介する。

### ◇DAA製剤導入例紹介

#### ■ダクラタスビル・アスナプレビルの導入

患者背景としては最初の薬剤であったため、インターフェロン導入患者が多く、肝硬変・肝がん患者に多く処方されていた。ダクラタスビル・アスナプレビルの課題としてはNS5Aの変異のある患者では効きにくいことが判明しており、実際にNS5Aの変異がない患者ではSVR12率が95%と高い有効性を示した一方、変異のある患者ではSVR12率は81%であった。

#### ■ レジパスビル・ソホスブビルの導入

タクラタスビル・アスナプレビルが発売し、高い有効性を誇った影響もあり、患者背景としては、肝炎治療歴のない患者への投与が多かった。結果は SVR12 率が 97% と非常に高い有効性を示した。しかし、性別や年齢で効果に差は無かったが、肝硬変患者・PPI 服用患者では SVR12 率の低下が認められた。また、当院のデータでは NS5A の変異がある患者では SVR12 率が低く、変異がない患者では 100% であったが、変異がある患者では 90% であった。

#### ■ エルバタスビル・グラゾプレビルの導入

結果は SVR8 率が 94% であり、NS5A の変異がある患者でも既存の薬剤と比較して高い有効性を示した。無効であった 2 例のうち、1 例はレジパスビル・ソホスブビル無効症例の患者であり、DAA 治療経験がある患者では効きにくい可能性があるのではないかとと思われる。当院のデータでも投与例全例（約 50 例）で有効性を示し、NS5A の変異がある患者でも有効性を示した。また、エルバタスビル・グラゾプレビルは腎機能低下例にも投与できることが特徴であり、eGFR<60、透析患者でも有効性に変わりは無かった。

#### ■ ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビルの導入

結果は NS5A 変異がない患者では 98%、ある患者でも 92% の有効率を示し、NS5A の変異に関わらず高い有効性を示した。しかし、副作用として肝機能・ビリルビン値の上昇が認められており、毎週の血液検査が必要になる。当院でも 19 例導入しており、患者背景としてはペグリバ治療無効例 1 例、ハーボニー無効例 1 例、ダックワース無効例 1 例等、前治療のある患者が 7 例ほど存在した。また、導入患者では L31 と Y93 変異のある患者が多かったが、19 例中 18 例で SVR4 は達成している。これらの結果よりダブルミューテーションのあるような患者でも高い有効性を示す薬剤であると考えられる。一方で、九州・四国・近畿・虎ノ門病院のデータを集計してみると、DAA 治療歴のない患者と比較して DAA 治療歴のある患者では SVR 率が大きく低下することが分かっている。またジメンシーにおいてはアスナプレビル量が多いため、アスナプレビルの濃度上昇に伴い肝障害が起きると推測される。アスナプレビルは高脂肪食と同時に飲むと濃度が上昇しやすいと言われているため、当院では低脂肪食に切り替えるか、ジメンシーを空腹時に飲むことで肝機能をコントロールしている。

#### ■ グレカプレビル・ピブレンタスビルに関して

9 月 27 日に承認された薬剤で、臨床成績では DAA 未治療の代償性肝硬変患者では SVR12 率は 100%、DAA 前治療不成功例でも 93.9% の有効性を示した。また、重症の腎機能低下症例でも 100%、2 型の C 型慢性肝炎患者でも 96% の有効性を示した。グレカプレビル・ピブレンタスビルは胆汁排泄の薬剤であるため腎機能低下症例、2 型の C 型慢性肝炎患者にも使える薬剤になってくると考えられる。

◇痒みに関して

肝疾患患者では体がだるい、手足がつるといった症状だけでなく、体が痒いと訴える患者が23%近く存在する。原因としては、ヒスタミンなどの皮膚の受容体を介した末梢性の痒みと、オピオイドなどの中枢神経系の受容体を介した中枢性の痒みが関与しており、難治性の痒みに関しては中枢性の痒みが強く関与していると考えられている。当院でも2か月間で400例近くの肝疾患患者（C型慢性肝炎が75%、B型慢性肝炎が18%、その他が7%）に痒みに関するアンケートを取ったところ、現在痒みがある患者は37%、過去にあった患者が17%、痒みがない患者が46%であった。疾患別で痒みがあると答えた患者を比較してみると、C型慢性肝炎が38%、B型慢性肝炎が35%、PBCが35%と、疾患別では痒みを有する割合はほとんど変わらなかった。また、痒みがあると答えた患者の中で、重度の痒みがあった患者は全体の約15%程度存在し、これらの患者は難治性の痒みとして治療が必要であると考えられる。

痒みを有する患者の治療導入例数を見てみると、痒みを有した患者211例のうち37%の患者が痒みに対する治療を行っていた。治療改善度としては、改善した患者が50%、やや改善した患者が40%、改善しなかった患者が10%であった。より具体的な治療改善度を調査するために、当院と連携施設でレミッチを投与した肝疾患患者111例の痒みの改善度（VASスケール、※川島の重症度分類）を集計したところ、VASスケールでは投与前の平均が72だったのに対し、4週後には38と約35近く改善傾向にあり、6割の患者で痒みを改善していた。川島の重症度分類においても同様に6割近くの患者で有効性を示し、平均で1.5点改善していた。無効症例に関して、患者背景を比較してみるとChild B、 $\gamma$ -GTP高値、ビリルビン高値の患者では無効症例数が僅かに多いという結果ではあったが、有意差はつかなかった。今後、更に症例を蓄積させ、患者の特徴・無効症例の特徴を比較していくことで痒みのメカニズムに関してより解明できるのではないかと考えている。

#### 【質疑応答】

##### ◇DAA 製剤に関する質問

質問：PPIを飲むタイミングでハーボニーの効果に違いはあるか？また、高口先生が工夫していることはあるか？

回答：ハーボニーが酸の影響を受けるためPPIを飲むタイミングで効果に違いはある。当院ではハーボニーを起床時に、PPIもなるべく朝食後に飲むことで対応している。

質問：マヴィレット発売に対し、今後ジメンシーはどういった立ち位置で処方していくか？

回答：マヴィレットはダブルミューテーションの患者で効果があるか分かっていないため、ジメンシーはダブルミューテーションでナイーブな患者では当面は使われていくのではないだろうか。しかし、マヴィレットがDAA無効例にも有効性を示す可能性やダブルミューテーションにも有効性を示す可能性があるため、今後のマヴィレットの評価を見て薬剤選択は大きく変わってくると思われる。

##### ◇痒みに関する質問

質問：SVR後でも痒みが残る患者は多いか？

回答：ウイルスが消えても数か月は痒みがある患者が多い。季節により痒みの変動があることも

事実であるため、冬場の痒みが出やすい時期に投与し、夏場は中止することも1つの手ではあるが、すぐに痒みがぶり返してしまう患者もいるため注意が必要である。

質問：レミッチとの合わせ技で効果がある治療はあるか？

回答：スキンケアは有効であることが多く、中枢性の痒みだけでなく、末梢性の痒みも抑え、痒み全体をカバーすることは重要であると考えられる。

質問：レミッチ投与中止後、再投与した場合でも効果発現時期に差はあるか？

回答：臨床試験では、再投与の場合でも痒み改善までの時間は変わらないと言われている。

特に、PBCの患者では痒みを改善するまでに時間がかかる印象があるが、当院のPBC患者では、時間はかかるがレミッチは100%著効している。

質問：障害者手帳をどのように活用しているか？

回答：障害者手帳の基準をChild Bまで引き下げたと言われているが、Child Bの患者では審査が通りにくい印象がある。評価基準ではビリルビン値とアンモニア値の評価が厳しく、障害者手帳認定患者の割合はそこまで変化していない印象がある。

質問：レミッチ投与時に気を付けておくべき副作用はあるか？

回答：めまいとふわふわ感が投与初期に起きやすいと言われているが、その後慣れてくる印象がある。また、臨床試験では主な副作用に夜間頻尿も挙がっているが、投与時間を工夫することで改善できる。

質問：忙しい中でVAS値やアンケート等どのように調査しているか。

回答：一枚の紙に全て項目を記載し、診察前の待ち時間に患者に書いてもらっている。この方法であれば診察中に問診しなくても判断できる。

#### ※川島の重症度分類

日中の痒みを5段階（居ても立っても居られないほどの痒み、かなり痒く人前でも掻く、時に手がゆき軽く掻く、時にむずむずするが掻くほどではない、痒みを感じない）

夜間の痒みを5段階（痒くてほとんど眠れない、痒くて目が覚める、掻けば眠れる、書かなくても眠れる、痒みを感じない）で評価した指標。