

第 11 回大分肝炎ネットワーク in 植田 議事録

日 時： 平成 27 年 11 月 19 日（木） 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：

岩波内科クリニック 岩波栄逸 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：

大分県厚生連 鶴見病院 肝疾患センター長 大河原 均 先生
国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター
肝炎治療研究室長 長岡 進矢 先生

コメンテーター：

佐藤医院 院長 佐藤 慎二郎 先生
大分赤十字病院 肝胆膵内科部長 成田 竜一 先生
秦医院 院長 秦 一敏 先生

参加者：

～開催にあたり～

清家先生：IFN Free の薬剤の登場により治療費は高額であるものの C 型肝炎は副作用もなくほぼ治るようになりました。本日はかかりつけ医の先生方と意見交換しながら医療を進めていきたいと思っています。前半は C 型肝炎の話題提供を鶴見病院の大河原先生にお願いしております。後半の特別講演は日本の肝炎研究のメッカである長崎医療センターの長岡先生に B 型肝炎のお話をして頂きます。

「ソホスブビル+リバビリン併用療法の使用経験」

大分県厚生連 鶴見病院 肝疾患センター長 大河原 均 先生

C 型肝炎の患者さんは今でも 150 万～200 万いと言われており、その中でも 65 歳以上の方が増えてきています。また肝臓がんの原因の 68%が C 型肝炎とも言われています。2015 年の 4 月に発表された予測のがん死亡率では 28,900 人が肝臓がんで亡くなるとされていますが、減少傾向にあるようです。しかし C 型肝炎の治療を行っても加齢とともに発癌リスクが上昇することから発癌リスクの高い人たちが残っているのが日本の C 型肝炎の現状です。C 型肝炎治療としてウイルスの排除や病気の進行を遅らせる治療があり、従来は主に IFN による治療がされてきましたが、今は経口剤による治療が可能になり非常に高い効果も得られ

ています。ガイドラインにおいても IFN の記載はあるものの、経口剤が第一選択となっており、DAA と言われる直接ウイルスに作用する薬剤のうち NS3/4A・NS5A・NS5B を阻害する薬剤を組み合わせで治療します。治療効果はジェノタイプ 1 型に対する治療では 98～100%、ジェノタイプ 2 型に対するソホスブビル+リバビリン併用療法では初回治療では 98%、既治療例でも 95%と経口剤だけでほぼ治る時代がきました。

当院のソホスブビル+リバビリン併用療法の治療例は 27 例(男性 6 例・女性 21 例)、平均年齢は 73.8 歳と非常に高齢でした。高齢者が多い理由としては、IFN を勧めても副作用を理由に患者さんが拒否することが多く、高齢者が多く残ったものと考えられます。ジェノタイプは 2a-21 例・2b-6 例、平均 HCV-RNA 量は 5.65logIU/ml、8 例が既治療例、また血小板が 50,000～80,000 という症例もありましたが Child-Pugh A を確認してから治療しました。現在、12 例で 12 週間の治療が終了しましたが、今のところ再燃例は 1 例もありません。また全症例において投与 4 週迄にウイルスの消失が認められました。肝機能も治療開始後すぐに改善し 4 週目にはほぼ正常化しました。患者さんの自覚症状も著明に改善し、また治療の中断や薬剤投与が必要になるような大きな副作用は 1 例もありませんでした。この治療の特徴としてリバビリンの副作用としての貧血が危惧されましたが、ヘモグロビン値は多少低下するものの、リバビリンの投与量を調整することにより治療継続は可能でした。ヘモグロビン値が低下しても貧血症状が現れる前に治療が終了する印象がありますので、高齢者にも有用な治療と考えられます。

HCV 抗体陽性の患者さんがいらっしゃいましたら HCV-RCNA を測定して頂き、出来れば肝予備能も調べて頂いたうえで肝臓専門医に紹介して頂ければ、病診連携により開業医の先生方による治療も十分可能な治療ですので、2 型の C 型肝炎で困っている症例がありましたら、是非この治療を導入して頂ければと思います。

質問：抑うつ状態の経験はあるか？

回答：過去に PEG/RBV で鬱症状が発現し、本治療でも同様の症状が出現した症例が 1 例あったが貧血対策により RBV を減量したところ、抑うつ症状も改善したので RBV が関連しているかもしれない。しかし治療期間は 12 週と短いので本治療を継続した方が良いのでは。

質問：作用機序を考えると肝炎治療剤というよりもウイルス除去剤とも考えられるので、肝機能正常症例にも治療対象となるのでは？

回答：高齢者では発癌リスクが高いので治療しているが本来であれば肝炎でないと治療ができないので、肝生検のリスクも考慮するとトランスアミナーゼが低い患者に対する治療の可否は明言できない。

「B型肝炎～最近の話題」

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター

肝炎治療研究室長 長岡 進矢 先生

B型肝炎のウイルスマーカーはC型肝炎と比べて複雑ですが、s抗原はB型肝炎に感染しているかどうかを判定するウイルスの外側にあるタンパク質です。また2000年代以降、HBV-DNAの定量が広範囲に使われるようになり病態の解明に利用されてきました。自然経過としては多くは母子感染でキャリア化し、ある年齢まではウイルスと共存する免疫寛容状態であり肝機能は正常状態です。その後10歳代後半から20歳代にウイルスとの戦いが始まりウイルスが排除され、多くの人は壮年期以降に非活動性状態でe抗原陰性・e抗体陽性、DNA低値、トランスアミナーゼはほぼ正常状態になります。しかしe抗原陰性であっても変異ウイルスが増えてきて肝機能変動し、肝硬変へ進行して発癌リスクも高くなります。s抗原の消失というのがB型肝炎からの卒業を意味しますが、肝臓細胞の核内でcccDNAから産生される肝臓内のウイルス量を反映するマーカーとしてs抗原は2000年代から注目されるようになりました。PEG-IFN治療により治療中のs抗原の低下が予後を改善するといった報告があり、台湾からの報告ではeセロコン1年後のs抗原量100未満が抗原消失の予測因子となるといった報告もあります。このように経時的にs抗原を定量するとその後の消失率を予測できることが分かってきました。自験例におけるs抗原消失例50例の検討での患者背景は男性・e抗原陰性・s抗原低値・DNA低値が多い傾向であり、s抗原の陰性化率は一般的なデータとほぼ同じの0.91%/年であり、s抗原陰性化に寄与する因子を多変量解析するとベースラインのe抗原陰性・s抗原低値（2000IU未満）が抽出されました。また肝硬変を合併していない方がs抗原の速やかな低下を引き起こす印象を受けました。s抗原の定量はHBV-DNAと異なりcccDNAのサロゲートマーカーとなり得るものであり、トランスアミナーゼ値の上昇とs抗原の消失速度との関連も示唆されています。

B型肝炎の治療は核酸アナログ製剤である経口剤が主流ですが、いつ服用をやめるかが問題となっています。IFNは副作用の問題もありますがeセロコンが期待でき、またPEG-IFNの登場によりコンプライアンスも向上したのでIFN投与が可能な方ではドラッグフリーの可能性もあります。核酸アナログ製剤は肝予備能を回復した経験もあり、長期的に肝機能を正常化するので進行した線維化を改善する利点もあります。最近では単剤ではなく他の核酸アナログ製剤やPEG-IFNとの併用も検討されています。エンテガビルとテノホビルとの併用では2年後のs抗原が15%低下しましたが(ジェノタイプA)、併用群と単独群では差はありませんでした。以上の結果からドラッグフリーを目指す治療としては核酸アナログ製剤の併用は難しいかもしれません。エンテガビルとPEG-IFNとの併用試験においてはエンテガビルにPEG-IFNをAdd-onした方が良いという結果が出ましたが、実臨床での感触とは異なります。また信州大学からの報告ではs抗原消失をエンドポイントとするとswitchした方

が治療成績が良いようです。特に e 抗原陰性例においては PEG-IFN との併用は有用と考えられます。またテノホビルと PEG-IFN との併用試験では、48 週間併用した群において他の群に比べて優位に s 抗原の消失率が高く、またテノホビルのみのアームよりも PEG-IFN が入っているアームの方が s 抗原の消失率が高い結果でした。

s 抗原陰性化例における発癌に関する因子を検討した自験例において、8 例発癌を経験しそのうち 40 歳代で発癌した 1 例はお亡くなりになりましたが、その他は根治治療後の経過は良好です。また韓国からの報告において多数例でプロペンシティブマッチングしても有意差が出なかったことから、肝硬変症例では核酸アナログ製剤で治療しても発癌抑制は難しいと考えられます。

s 抗原陰性化が治療目標になり得るかどうかについてですが、s 抗原の年率の陰性化率は自然経過で 1%、核酸アナログ製剤で 0.3%、核酸アナログ製剤と PEG-IFN 併用で 1.8%と非常に少ないことから治療目標とするのは難しいのではないかと考えられます。しかし e 抗原陰性かつ s 抗原低値例では PEG-IFN と核酸アナログ製剤の治療により s 抗原の低下・陰性化が期待できるのではないかと考えられます。また核酸アナログ製剤では DNA 量の陰性化、肝機能の持続的正常化が得られるので、いかに肝硬変への進展を抑制するかが重要と考えられます。

s 抗原の定期的な検査については年に 1 回程度測定すればよいと思います。しかし s 抗原陰性化例においても肝硬症例が少なからず存在するので、s 抗原陰性化後も肝発癌のリスクには十分気を付ける必要があります。

質問：HBV の球状粒子や棹状粒子の比率は病態に反映するのか？

回答：両者の比率が出せればよいが現状としては併せて測定しているので分からない。

質問：第三者への感染リスクを反映するマーカーはあるか？

回答：データとしてはないが s 抗原と DNA 量を併せて考慮するしかなく、針刺し後の対応を重視する他ない。高感度の測定系でも難しいのでは。

質問：s 抗原の消失速度の違いは予後に影響するのか？

回答：基本的には予後良好であり、予後には差は無いと考えられる。

質問：s 抗原陰性化・c 抗体が高値という自然経過で治癒した群での発癌率データはあるか？

回答：c 抗体高値についてのデータは調べたいと思っているところでデータはない。

質問：IFN 治療による s 抗原消失率は虎の門病院では長崎医療 C と比べて高いようだが？

回答：長崎医療 C では IFN の治療期間が虎の門と比べて短いので治療期間が関係していると思われる。

質問：sequential 療法については？

回答：最近の核酸アナログ製剤は止めたがる人が少ないのでほとんど行っていない。やはり IFN は通院が難しい。

質問：フォローアップの目安は？

回答：半年に 1 回か、多くても 1 年に 1 回くらいなのは。

肝線維化をリスクとして間隔を考えるのがよいのでは。肝硬変症例では最低半年に 1 回は検査すべきと考える。

～総括～

清家先生：

s 抗原の定量を年 1 回は必ず行って下さい。肝炎治療受給者証の申請時に s 抗原量がゼロになっているにも拘らず核酸アナログ製剤を飲み続けている可能性があります。審査としては核酸アナログを切ってあげたいと考えていますので、申請の際には必ず s 抗原量も記載するようお願いします。未記入の場合は返却して再度記入して貰うように県にもお願いしていますのでご協力をお願いします。また C 型肝炎も高率に治るようになり、治った後の管理が非常に大事になってきますので個々での連携を進めていきたいと思っています。今後は抗ウイルス療法が上手く進んでいる中での発癌リスクの管理が重要なテーマになりますので、病診連携による血液検査・画像診断により、手遅れ肝がん・無駄な治療をなくす為に考えていく必要があります。

これで第 11 回目のセミナーを終わります。次回は新たなテーマで 12 回目を半年後に開催したいと思いますので皆さん是非ご参加ください。

本日はどうもありがとうございました。

参加者：

秋吉医院	秋吉達次郎	大分大学	遠藤美月
岩波内科クリニック	岩波栄逸	大分大学	古荘達哉
大分医療センター	山下勉	大分大学	大浜美紀
大分記念病院	向井隆一郎	大分大学	高根栄子

大分県立病院	瀬戸純子	大分大学	荒川光江
大分循環器病院	高橋裕幸	大分大学	織部淳哉
大分赤十字病院	成田竜一	大分大学	梶笑乃
大分大学	清家正隆	大分大学	仲村愛美
大分大学	松羽翔太	大久保クリニック	大久保卓次
大分大学	持田佳澄	北崎医院	北崎恭一郎
大分大学	大石梨沙	佐藤医院	佐藤慎二郎
大分大学	佐藤雪子	センチュリーメディカル（株）	光野将太
大分大学	横山南奈美	鶴見病院	大河原均
大分大学	児玉有紀	鶴見病院	足立晶子
大分大学	宮崎慎也	長崎医療センター	長岡進矢
大分大学	藤田幸子	秦医院	秦一敏
大分大学	松林良祐	森内科	森哲

敬称略

