第７回大分肝炎ネットワーク in 稙田

議事録

日　時：平成 25 年 7 月 19 日（金）
場　所：大分市稙田市民行政センター　会議室１

司　会：　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：　大分大学医学部　消化器内科学講座　　織部 淳哉 先生
独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター　臨床研究センター
臨床疫学研究室長　　山﨑 一美　先生

参加者：	秋吉医院	秋吉　達次郎　先生
	岩波内科クリニック	岩波　栄逸　先生
	大分記念病院	向井　隆一郎　先生
	何松内科循環器科	田泓　拓郎　先生
	多田胃腸科医院	多田　出　先生
	おの内科クリニック	小野　哲男　先生

オブザーバー：

森内科医院	森　哲　先生
大分大学医学部附属病院	本田　浩一　先生
大分循環器病院　消化器科	高橋　祐幸　先生
大分大学医学部附属病院	正　宏樹　先生
大分赤十字病院	成田　竜一　先生
大分赤十字病院	占部　正吾　先生
大分赤十字病院	福田　昌美　先生
大分大学医学部附属病院	藤田　幸子　様
大分大学医学部附属病院	改木　由美　様
大分県厚生連健康管理センター	足立　晶子　様
大分大学附属病院　肝疾患相談Ｃ	高根　栄子　様
大分大学附属病院　肝疾患相談Ｃ	佐藤　雪子　様
NPO 法人　共に生きる	衛藤　裕子　様　（順不同）

計 22 名

～開始にあたり～　（清家先生）

大分肝炎ネットワークは大分大学と診療連携している先生方に集まっていただき勉強会をしていこうという目的で半年に一回のペースで開催しています。今回から案内先の先生を増やし、会の規模を少し大きくしました。今回は大分大学から織部先生にインターフェロン（IFN）治療の工夫について、長崎医療センターの山崎先生には五島の疫学研究について講演いただきます。

当院におけるインターフェロン治療の工夫

大分大学医学部　消化器内科学講座　織部 淳哉　先生

C型肝炎治療において、テラプレビルによる3剤併用療法が保険適応となり、良好な治療成績が報告されている。しかし3剤併用療法は副作用が強く、高齢者や肝予備能が低い症例、肝癌症例など投与困難な場合もある。そのような症例に対しては従来のIFN治療や少量長期投与を行うこととなるが、今回大分大学におけるIFN少量長期投与の工夫について報告する。

2004年以降、IFNの少量長期投与を行ったのは44症例で、平均年齢67歳、1型高ウイルス症例が多く、主にPEGIFNα2a（ペガシス）を用いている。まずその中で肝癌治療後にIFN投与を開始し、途中でリバビリン（RBV）をadd on（追加投与）して経過が良かった症例を経験したので報告する。

大分大学におけるHCC後IFN導入の基準は以下のとおりである。まずHCCを制御できていると判断された後、血小板7万以上、白血球2000以上、年齢80歳未満、非代償性肝硬変でない、肝酵素の上昇あり等の条件が整うとIFNを少量（45～90μg/1 or 2週）から導入する。そこでALT・AFP・ウイルス量のいずれかが改善し認容性が確認されるとRBVを200mgから併用開始し可能であれば増量する。

当院でのRBV add on症例は6例であったがそのうち3例で著効（SVR）となった。

そのうち71歳女性の症例では、IFN投与中に血小板が減少してきたため9μgずつの微量調節を行った。ウイルス陰性化が得られたが、その後が再燃したためRBVを追加投与し持続陰性化を得ることができた。

75歳女性の症例ではHCCが再発し、RFA後にIFNを導入している。貧血を呈したため投与量を45μg前後で調節しウイルス陰性化を得たが、その後再燃したためにRBVを追加し微量調節を行った結果、現在は陰性化を続けることができている。このように高齢者や合併症を有する症例において、IFNを少量から開始して、状況をみながらIFNの増量やリバビリン追加を行う方法であれば、比較的安全に治療を行うことができると考えられる。

続いてIFN投与終了後のリバウンドを利用したIFN再投与について報告する。リバウンドとはIFN終了後6カ月以内にHCVの再燃と肝酵素の上昇（終了時の3倍以上）を 認める場合と定義するが、そのリバウンドの時期に合わせてIFN少量長期投与を開始した。前治療無効例58例中、リバウンドしたのは約半数の症例であった。当院でリバウンド時にIFNを投与したのは7例いるが、そのうち4例はSVR、2例は投与継続中で陰性化を維持している。このようにHCVが再燃した症例においてはリバウンド時のIFN再治療が有用であるが、再治療のタイミングをはかるために肝酵素の経過観察が必要であると考えられる。

成田先生：少量長期を開始するのはリバウンド後を狙った方がよいのでしょうか。

織部先生：リバウンド後にIFNを開始すると有効性が高いことが確認されていますので、できればリバウンド後が好ましいと思います。

向井先生：IFN微量調節のさじ加減は何を基準にしていますか？

織部先生：体重は考慮していません。1mlあたり90μg入っていますので血球減少等が認められた時などに0.1mlずつ減量しています。ALT・AFP正常化を目指して投与量をなる

べく多く維持しています。

清家先生：これらの症例はIFN投与中には発癌が抑えられていましたので、IFN自体に抗腫瘍効果があるものと思います。新薬の内服2剤に発癌抑制効果があることはわかっていませんので、IFN少量長期投与は今後も重要であると思われます。

本田先生：日々の診療でこのような症例を見逃しがちですので、目の前の患者さんを改めての見直すことが大切だと思います。

インターフェロン治療はC型肝炎患者の生命予後を改善させる
-上五島でのコホート研究-

独立行政 国立病院機構 長崎医療センター　臨床研究センター
臨床疫学研究室長　山崎 一美　先生

上五島は長崎県の西方にある五島列島の北に位置する島である。人口約26000人、主な産業は漁業、高齢化が進んでいて将来の日本の縮図のような人口構成になっている。悪性新生物による死亡比は肝癌、肺癌が平均に比べて多い。そのため肝炎のスクリーニング（医療機関受診時、地域検診時、職域健診時）が全住民対象に上五島病院の負担で行われた。その結果、1978年～2008年の間にスクリーニングした34136名のうち、1474例の4.3%がHBs抗原陽性者だった。またHCV抗体陽性者は17712名中1343例の7.6%であり、全国と比べて多い傾向にある。

その患者の転帰をデータベース化し、C型肝炎群792例と各症例と同年齢の一般住民1584例を対象に長期予後を比較した。その結果、C型肝炎群における肝疾患関連死の割合が42.8%と一般住民の1.5%と比較して非常に高かった。また20年生存率においてもC型肝炎群40.8%、一般住民群62.5%とC型肝炎群で低い推移となった。

そこでIFN治療によって生命予後をどれだけ一般住民に近づけることができるかを検討した。C型肝炎でIFN導入した154例とIFN導入しなかった328例の10年生存率をそれぞれ一般住民と比較した。その結果、IFN非導入群では一般住民に比較して10年生存率が有意に低かった（IFN非導入群75.2%、一般住民91.7%）が、IFN導入群では一般住民と同じ推移であった（IFN導入群85.3%、一般住民88.1%）。またSVRが得られなかったIFN導入群でも一般住民と予後に有意差が認められなかった（non-SVR群　84.2%、一般住民　90.7%）。このことから、例えSVRが得られなかったとしても、IFN導入をするだけで一般住民と同じ生命予後をたどることができるということが言える。意外なことにIFN導入してSVRが得られた群では一般住民よりも予後が良い傾向（SVR群　87.1%、一般住民　84.5%）であったのだが、これは患者自身が病識を高めて生活習慣に気を付けていることが要因だと思われる。

続いてIFN治療の経済的側面について述べる。各都道府県のC型肝炎の症例数と年間IFN出荷額は正の相関を持っていることに加え、一人当たりの県民所得と肝炎患者一人当たりのIFN使用量にも正の相関があった。長崎県は県民所得が全国平均よりも低く、IFN使用量も低いことがわかった。一方でIFN治療助成制度の申請数の割合も長崎県が最も低い。その要因は長崎県の検診受診率が低いことであり、検診でスクリーニングするための県民の理解と認識が不足しているこ

とでもあると思われる。上五島地域では人口も医師数も少ないが、IFN 導入額（肝癌患者 100 人あたりの IFN 使用額）は長崎県内の他の地域よりも多い。これは白濱敏先生の時代から住民を対象にスクリーニングを行い、さらに治療を積極的に行ってきたことが背景にある。肝炎対策を行う上でスクリーニングは大切だが、それ以上に肝炎患者への治療啓発が非常に重要である。

本田先生：上五島の C 型肝炎患者のうち、IFN 非導入症例の IFN を導入しなかった理由は何ですか。

山崎先生：90 年代の IFN は副作用が多く、患者がそれを怖がったというのは大きな理由です。

本田先生：IFN 非導入の方の、導入しなかった理由は何ですか。職業上の理由で打てなかったのでしょうか。

山崎先生：いろんな理由がありますが、確かに漁業で忙しく導入できない方もいました。

成田先生：IFN 介入の解析対象は 70 歳以下とありましたが、70 歳以上の高齢者への予後改善効果は期待できますか。

山崎先生：解析は若い方を対象としただけですので、70 歳以上でも期待できます。

岩波先生：IFN 治療は予後を一般住民と同じにすることができるということがよくわかりました。検診率の低さはどの県でも課題だと思います。行政からの働きかけが重要ですが、お金もかかるため重い腰が上がりません。マスコミの報道や、厚労省など国の指示・キャンペーンがあるとより進みやすいのではないのでしょうか。

向井先生：市民公開講座は肝臓病に関心がある方が参加されますので、一般の方へ認知を広めるには工夫が必要なのではないでしょうか。山崎先生が長いあいだ上五島で取り組まれた功績はすばらしいものと思います。

衛藤さま：無料検査の周知がまだできていません。クリニックに行けば検査ができるようになりましたが、その広報の仕方に問題があるのではないでしょうか。行政への働きかけがより必要であると思います。

山崎先生：一般の方へ広めるには、患者さんから伝えてもらうとよいと思います。さらに言えば IFN 治療は悪い部分が広まりがちですが、IFN 治療をしてよかったと思っている患者さんの意見を広めるとよい影響があるのではと思います。

清家先生：みなさま貴重なご意見ありがとうございました。次回は 1 月に新薬をテーマに開催したいと思いますので次回も是非ご出席ください。山崎先生ありがとうございました。

（文責　高瀬壽裕）