

図6.

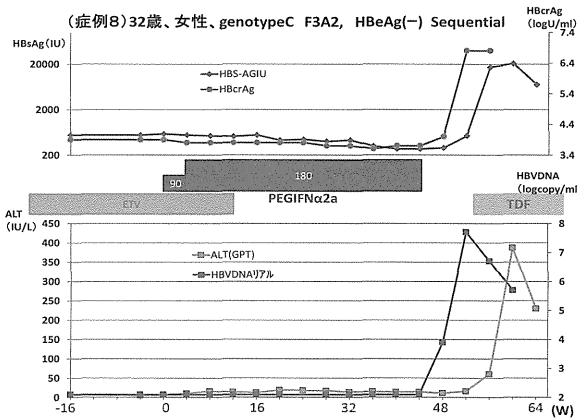


図7.

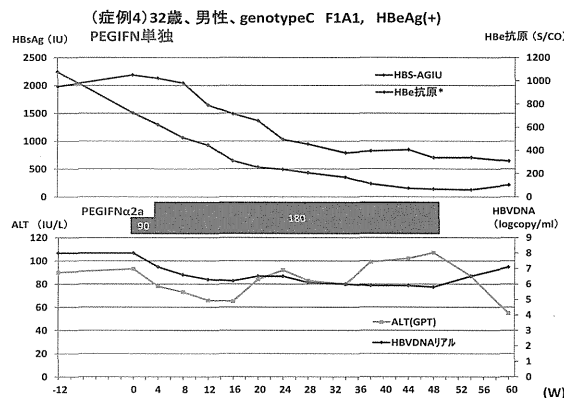


図8.

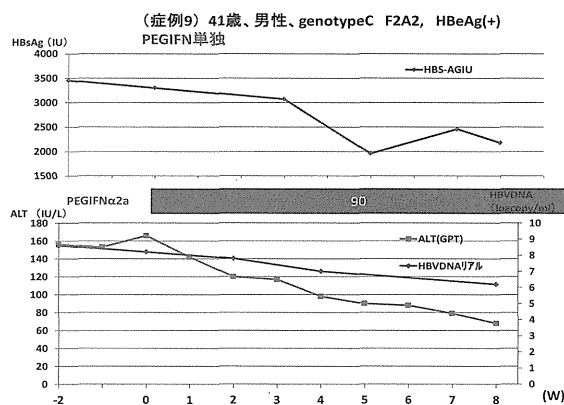


図9.

治療開始年齢は30代が5例、40代3例、50代1例で 39.8 ± 9.2 才であった。PEG IFN量は、9例中8例において $90 \mu\text{g}$ で治療開始され、その内7例において、治療途中から $180 \mu\text{g}$ に増量されていた。一方、 $180 \mu\text{g}$ で治療開始された1例(症例3)では、副作用の為、治療導入初期に中止となっていた。

9例中2例(症例1,2)でPEG IFN療法終了後に急性増悪をきたし、この際にETV療法が導入されていた。また、3例(症例5,6,7)でPEG IFN導入開始後早期(2,5,7週目)からETVが併用され、PEG IFN終了後もETVが継続されていた。1例(症例8)は、ETV療法中であつたが拳児希望の為シーケンシャル療法を実施した症例で、ETV終了後もIFN投与中は陰性持続していたHBV DNAが投与終了後4週目に再陽性化し、10週目にALT上昇の為TDF導入となっていた。

ETVを併用しないでIFN単独で投与された4症例(1,2,4,9)において、HBV DNAの低下が明らかであったのは1例(症例1)のみであり、ALTが改善しない症例が1例(症例4)、HBsAg量の低下が見られない症例は2例(症例1,2)見られた。

ETVを途中から併用した3例(症例5,6,7)では、全例でHBV DNA量の速やかな低下と、HBsAg量の減少が観察された。しかし、2例ではALTの正常化は得られなかった。

シーケンシャル療法を実施した症例8では、PEG IFN投与前からHBV DNA陰性、ALT正常、HBcrAg低値、HBsAg低値であつたが、PEG IFN投与開始し、IFN開始後12週目にETVを中止してもHBV DNA陰性、ALT正常は持続し、HBsAg、HBcrAgは緩徐に減少した。しかし、PEG IFN終了後間もなくHBV DNA、HBcrAgが急増し、少し遅れてHBsAgが増加、その後ALTの急上昇が観察された。この症例はTDF導入により良好な経過を示している(図7)。

当院でのHBs抗原量の測定には、シスメッ

クス社製のHISCL HBsAg (HISCL) が用いられている。このシステムでは2500 IU/ml以上を示した検体については、自動希釈により、さらに高濃度まで測定することが可能であることから、2012年8月より2500 IU/ml以上の検体についても定量するように測定法が改善され、すべての症例でHBsAg量の経時変化が検討できるようになった。

そこで、ETVで加療されているB型慢性肝炎患者で、2012年8月以降定期的にHBsAgが30ヶ月以上にわたって測定されている患者46例のHBsAg量の経時変化につき検討した。これらの症例では2012年後半期のHBsAg量の平均は 3.08 ± 0.64 logIU/mlであったのに対して30ヶ月後には 2.83 ± 0.70 logIU/mlへ有意に低下 ($p < 0.0001$) していた (図10)。その変化量は -0.25 ± 0.25 logIU/mlであり、年間減少率は 0.10 ± 0.10 logIU/mlと推定された。

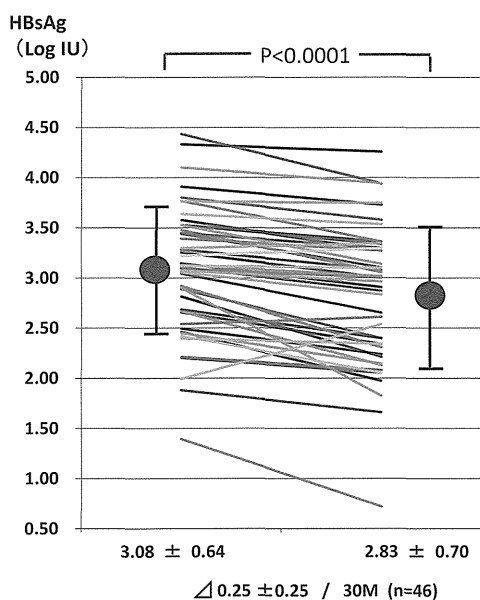


図10.

一方、PEG IFNを単独で投与され、その後再燃しETVを投与された症例1,2では、PEG IFN投与開始時期が2012年8月以前であり、2500IU/ml以上と高値であったために投与開始時のHBsAg量は定量できていない

(図2,3)。投与開始24週目のHBsAg量はそれぞれ3.58、4.15 logIU/mlであったのに対してPEG IFN投与終了時のHBsAg量は、3.55、4.24 logIU/mlであった。PEG IFN単独投与のみの症例4では、投与開始時3.18 logIU/mlであったのが終了時には2.14 logIU/mlへと低下していた (図8)。

PEG IFN投与初期にETV内服を併用した症例5,6,7では、それぞれ投与開始時3.47、4.51、2.37 logIU/mlであったのが終了時には2.62、3.43、1.79 logIU/mlへとそれぞれ0.85、1.09、0.58 logIU/ml低下した (0.84 ± 0.26 logIU/ml ; $n=3$ 、図4,5,6)。

シーケンシャル療法を導入した症例8でも投与開始時2.76 logIU/mlであったのが終了時には2.43 logIU/mlへと低下していた (図7)。

これらのデータから、PEG IFN投与中のHBsAg年間減少率は 0.59 ± 0.53 logIU/ml ($n=7$ 、3例はETV併用)と推定され、ETV単独療法で得られる 0.10 ± 0.1 に比べると、PEG IFN投与によりHBsAg量はETV単独投与よりもより減少するものと思われた (図11)。

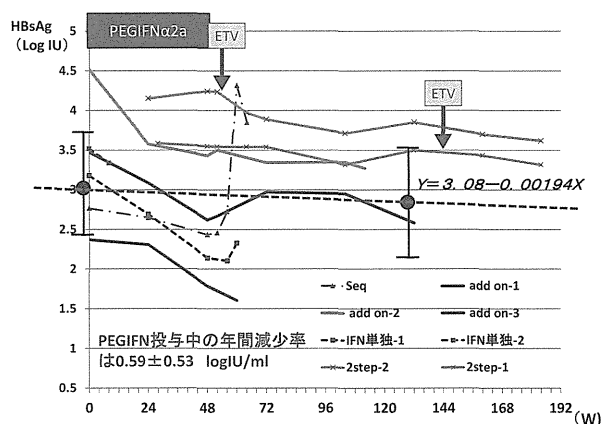


図11.

D. 考察

DAAsの導入によりC型慢性肝炎患者のほとんどでHCV排除が可能となったが、B型慢性肝炎患者からのHBV排除は未だ困難な状

況が続いており、日本肝臓学会の治療ガイドラインでも、治療のエンドポイントはHBsAgの陰性化にとどまっている。

核酸アナログ製剤のLamivudine (LAM)がB型慢性肝炎の治療薬として保険適応を受けてからはや15年の年月が経過した。その後、ADV、ETV、TDFが認可され、核酸アナログ製剤はB型慢性肝炎患者の予後・QOL改善に多大な貢献をしている。特に急性増悪の心配がなくなることから安心して日常生活を送ることができ社会生活上のストレスも感じることは少なくなった。

一方、インターフェロン製剤は、核酸アナログ療法に先立つこと15年、1985年にHBeAg陽性のB型慢性肝炎のウィルス血症改善を目的として保険適応が認められ、臨床応用された。2011年9月にはPeg-interferon α 2a (PEG IFN)が、B型慢性肝炎にも適応拡大され、週1回の投与で治療できるようになっただけでなく、48週間の治療が可能となり、また、HBeAg陰性のB型慢性肝炎患者にまで治療対象が広がった。B型肝炎治療ガイドラインでは、慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPEG IFN単独治療を第一に検討するよう推奨されている。

しかし、B型慢性肝炎に対するPEG IFN療法は、核酸アナログ療法と比べて、期間限定で薬剤耐性はないものの、副作用は、高頻度でかつ多彩であるにもかかわらず、その治療反応例の頻度は高くなく、予後予測も困難なため導入をためらわれがちで、副作用の心配がほとんどなく、安定して良好な治療効果が期待できる核酸アナログ療法を治療法として選択される場合が多い傾向にある。実際、PEG IFNがB型慢性肝炎に対して適応拡大された2011年9月以降に大阪南医療センター消化器科にて抗ウィルス療法が新規に実施されたB型慢性肝炎患者は36例であったが、その約80%にあたる28例において核酸

アナログ (entecavir) のみを用いて治療開始されていた。この間PEG IFN療法が使用されたのはわずか9例に過ぎなかった。

この9例を詳細に検討してみると、1例はその多彩な副作用により早期に治療中止に追い込まれ、2例では、治療終了後の急性増悪でETVの導入を余儀なくされている。

B型慢性肝炎治療においては、副作用の少ない、安定した治療効果が期待できる薬剤により肝炎の進行を予防し、患者のQOLを高く維持する一方で、早期にHBsAgの陰性化を達成することが肝要である。

核酸アナログ療法では、HBV DNA減少・陰性化及びALT正常化はほとんどの症例で達成することが可能であるが、HBsAg陰性化達成は稀であり、当科で核酸アナログ療法継続症例108例中HBsAg陰性化を達成できたのはわずか7例(6.5%)であった。PEG IFN療法では、HBsAg陰性化は長期経過で約11%にみられるとされている。

PEG IFN又は核酸アナログ療法を用いた治療プロトコールとしては、図1に示すように、プロトコール①や②のような単独療法以外に、PEG IFN療法の治療反応性を高めるために期間限定で核酸アナログを併用するプロトコール(③、④)、核酸アナログ長期投与を前提にPEG IFNを期間限定で併用することによりHBsAg陰性化をより高率に達成しようとするプロトコール(add on: ⑥、⑦)。PEG IFN療法を先行し、PEG IFN投与終了後休薬期間をおいてから核酸アナログを開始するプロトコール(2step: ⑧)、核酸アナログをより安全に中止しdrug-freeをめざすいわゆるSequential療法(⑤)などが考えられる。

しかし、PEG IFNの保険適応がウィルス血症の改善であることから、核酸アナログにてHBV DNAが陰性化している状況でPEG IFNを投与するプロトコール⑥は保険適応外と言える。

当科では、PEG IFNを投与した9例中3例でプロトコール⑦での治療を行った。即ちPEG IFN投与開始後2ヶ月以内にETVの内服を開始した。この3例では、PEG IFN終了後もETVを内服しているため、症例1,2のように再燃することなくHBV DNAの陰性化は維持され、ALTも正常化した。

核酸アナログ製剤ETV投与中のHBsAg量は30ヶ月間に有意に減少していたが、その減少量は0.1 logIU/mlに過ぎず(図10)、1/1000に減少するのに30年間で内服し続けられないといけないことになる。

一方、PEG IFNを投与中のHBsAg量の減少は年率にして 0.59 ± 0.53 logIU/mlであり、ETV単独投与に比して、明らかに速やかに減少するものと思われた(図11)。PEG IFN投与初期にETVを併用開始した群では、HBsAg量は年率にして 0.92 ± 0.28 logIU/ml減少し、その傾向は顕著であった。このことから、PEG IFN療法開始初期からETVを併用し、PEG IFN終了後もETVを継続する(プロトコール⑦) ことによりHBsAg陰性化までに必要な時間をETV単独療法より短縮できる可能性が示唆された。症例数が少ないため症例を重ねて評価する必要がある。

Marc Bourliereらは2015EASLで、HBeAg陰性のB型慢性肝炎で、核酸アナログ製剤により1年以上HBV DNAが陰性化している患者にPEG IFNを48週併用すると、核酸アナログ単独群では48週時のHBsAg陰性化率は0%であったのに対しPEG IFN併用群では8%であったと報告し、HBsAg平均値のベースラインからの低下量をみると48週時において単独群で -0.19 log IU/mlであったのに対してPEG IFN併用群では -0.91 logIU/mlと有意に低下していたとしている。このことは、プロトコール⑥も有用である可能性を示唆している。

HBe抗原陰性かつ低ウイルス量の症例(<2000 IU/mL)においては肝細胞癌の発

症はHBs抗原量に相関している¹⁾という報告や、HBsAg消失により優位に肝細胞癌の発症が低下する²⁾という報告が見られることから、より早期にHBsAgを減少させ、陰性化に導く治療プロトコールがB型慢性肝炎患者の肝発癌予防の点からも有用であると思われる。

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法薬として、PEG IFNと核酸アナログ製剤が使用可能であるが、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところである。核酸アナログ製剤投与開始直前から、又は投与途中でPEG IFNを併用するプロトコールが有用ではないかと思われた。

E. 結論

肝細胞核内のHBV cccDNAに直接作用する薬剤が存在しない現状では、HCVと違って慢性ウイルス性肝炎患者からHBVの排除は困難である。現在、HBsAg陰性化が治療の長期目標とされており、HBsAg量の低下や消失が肝細胞癌の発症を抑制するとも考えられていることから、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところである。核酸アナログ製剤の単独長期投与や、PEG IFNの期間限定投与では、HBs抗原量の低下・陰性化が達成できる可能性は低い。核酸アナログ製剤投与開始直前から、又は投与途中でPEG IFNを併用するプロトコールが有用ではないかと思われた。

(文献)

- 1) Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-49.
- 2) Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, et

al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51:1531-7.

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
 分担研究報告書

外来通院肝疾患患者の「かゆみ」の現状について

研究分担者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科・院長
 研究協力者 山下 勉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科医長

研究要旨 当院通院中の肝疾患患者の「かゆみ」についてアンケート結果を基に検討した。

研究協力者

得丸智子 大分医療センター消化器内科
 梶本展明 大分医療センター消化器内科
 新関 修 大分医療センター消化器内科
 福地聡士 大分医療センター消化器内科

A. 背景と目的

「かゆみ」は不快な感覚で、その原因には様々なものがある。肝疾患も「かゆみ」の原因となる場合があるが、患者の中で肝疾患と「かゆみ」が結びついていないこともあり、十分な対応ができていないことも多い。今回肝疾患で当院外来通院中の患者の「かゆみ」について聴取し検討を行った。

B. 対象

H27年11月30日から12月11日の2週間に外来を受診した慢性肝疾患患者86例（表1）。

表1. 対象

性別(男/女)	42/44
年齢(平均)	66.9
病名	
C型肝炎	23
B型肝炎	21
PBC	5
AIH	12
アルコール	15
脂肪肝	7
その他	3
背景肝(慢性肝炎/肝硬変)	51/35

右のチェックシート（図1）を用いて直接聴取した。

肝臓病によるかゆみチェックシート

おなまえ _____ 年齢 _____ 性別 男性 女性

Q1 あなたは現在「かゆみ」を感じるがありますか？
 はい いいえ → 以上です。ありがとうございました。

Q2 Q1で「はい」と回答された方、かゆみの程度はどのくらいですか？
 あてはまる状況にチェックを入れてください。
 いてもたってもいられない かなりかゆく、人前でもかく ときに手がゆき、軽くかく

Q3 昼と夜どちらの方がかゆいですか？
 あてはまる状況にチェックを入れてください。
 昼 夜 昼と夜のどちらも

Q4 あなたは現在「かゆみ」のお薬（塗り薬も含む）を使用していますか？
 はい [のみ薬 塗り薬 そのほか()] いいえ

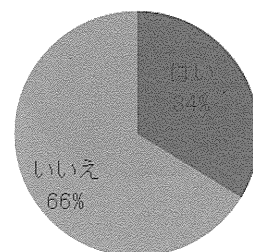
Q5 Q4で「はい」と回答された方、「かゆみ」はよくなりましたか？
 あてはまる状況にチェックを入れてください。
 よくなる 少しよくなる よくならない

この「肝臓病によるかゆみチェックシート」を使って、日頃感じているかゆみについて、医師にご相談ください。

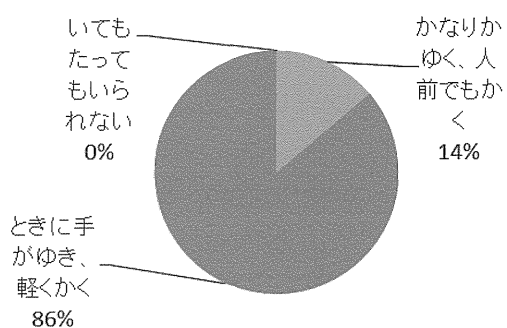
図1. 肝臓病によるかゆみチェックシート

C. 研究結果

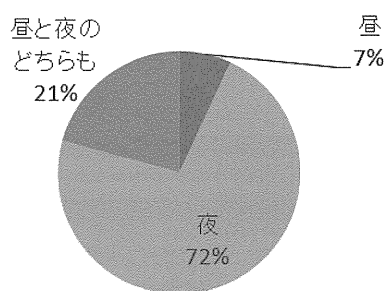
Q1 あなたは現在「かゆみ」を感じるがありますか？



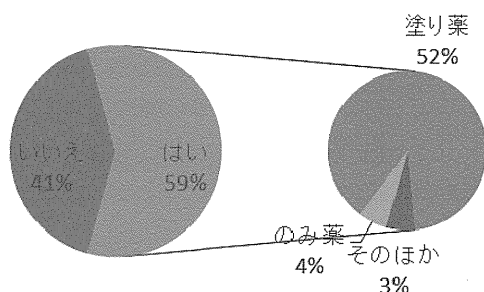
Q2 かゆみの程度はどのくらいですか？



Q3 昼と夜どちらの方がかゆいですか？



Q4 あなたは現在「かゆみ」のお薬を使用していますか？



Q5 「かゆみ」はよくなりますか？

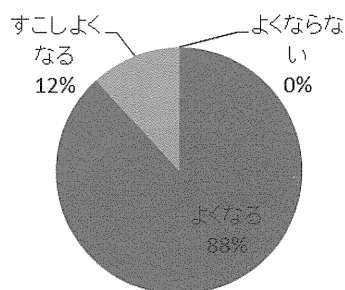


表2に疾患別のかゆみの有無を示す。上のグラフが実数で、下が割合を示している。下のグラフを見ると、やはりPBCにかゆみを自覚している方の割合が多かった。C型肝炎、PBC、AIHは半分以上の方がかゆみを自覚していた。

表2. 疾患別のかゆみの有無

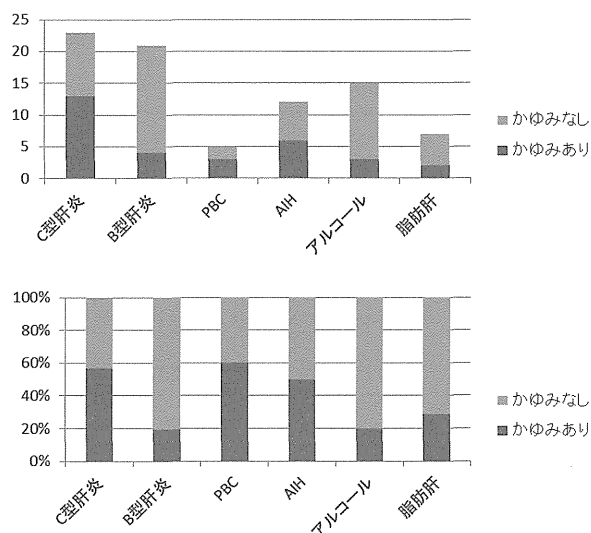


表3に肝炎ウイルスの有無とかゆみの関係を示す。C型肝炎ではウイルスが陽性の方が多く、HCV陽性の方にかゆみが多い傾向であった。B型肝炎は核酸アナログの治療介入によりウイルスがコントロールされている方が多く、ウイルスの有無とかゆみとの関係には明らかな傾向は認められなかった。

表3. 肝炎ウイルスの有無とかゆみの関係

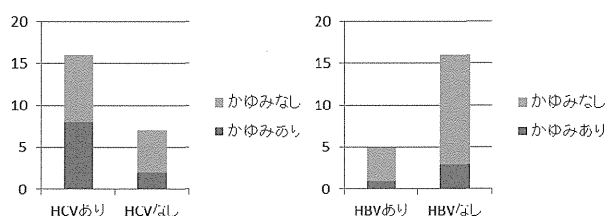


表4はかゆみの有無での比較である。明らかな有意差を認めたものはなかった。しかし、年齢の高い方、利尿剤を内服している方にかゆみを自覚している方が多い傾向にあった。

表4. かゆみの有無での比較

	かゆみあり	かゆみなし	p
例数	29	57	0.15
性(男/女)	11/18	31/26	0.15
年齢	69.7±7.8	65.4±11.1	0.06
肝硬変(あり/なし)	12/17	23/34	0.93
肝細胞癌(あり/なし)	5/24	14/43	0.43
利尿剤(あり/なし)	8/21	7/50	0.06
HCV(あり/なし)	8/2	8/5	0.33
HBV(あり/なし)	3/1	4/13	0.95
T-Bil	1.04±0.83	0.97±0.45	0.83
GPT	27.7±15.3	26.8±16.4	0.28
γGTP	65.4±74.9	76.9±116.5	0.93
ALP	311.3±214.0	285.1±120.4	0.92
血小板	19.8±19.6	16.4±5.8	0.50

D. まとめ

- ①慢性肝疾患で通院中の外来患者の34%が「かゆみ」を自覚していた。
- ②「かゆみ」は夜間を感じている方が多かったが、程度は軽度であり、ほとんどが対症療法で改善していた。
- ③PBC、C型肝炎、AIHの患者は半分以上の方が「かゆみ」を自覚していた。
- ④「かゆみ」の有無の比較で有意差を認めたものはなかったが、年齢の高い方や利尿剤を内服している方に多い傾向であった。

E. 研究発表

なし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当院におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の治療成績

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

研究要旨 ダクラタスビル（DCV）＋アスナプレビル（ASV）併用療法は、抗ウイルス効果が高く、副作用は少ない治療法として期待され、2014年9月に保険認可となった。今回2014年9月1日～2015年8月31日までに当院でDCV/ASV併用療法を導入したGenotype1b C型慢性肝疾患60例の治療成績について検討した。治療終了/中止時のHCV RNA陰性化率は98%（59/60）、SVR12は90%（44/49）、SVR24は86%（32/37）と良好な成績であった。副作用は、治療の中止・減量を必要とした肝機能障害が8例（13%）みられたが、その他には咳で治療中止になった1例以外に臨床上問題となるような副作用はみられなかった。治療中止例・シメプレビル（SMV）治療例以外の無効例3例はいずれも男性で、うち2例は肝硬変、ALT高値例であり、HCCの発生に十分注意しつつ、今後の治療を検討する必要がある。

研究協力者

野登はるか	横浜医療センター消化器内科
鈴木 大輔	横浜医療センター消化器内科
松島 昭三	横浜医療センター消化器内科
有泉 牧人	横浜医療センター薬剤部
高瀬 昌浩	横浜医療センター地域連携室

A. 研究目的

C型肝炎の治療は、DAA（Direct Acting Antivirals）の登場により飛躍的に向上している。特に2014年9月に保険認可となったIFNフリーの経口薬2剤ダクラタスビル（DCV）＋アスナプレビル（ASV）併用療法は、従来IFNが投与できなかった高齢者、合併症を有する症例やIFN無効例にも高い治療効果を期待される。そこで今回、当院での治療例の治療成績、有害事象などについて検討した。

B. 研究方法

対象は2014年9月1日～2015年8月31日までに当院でDCV＋ASVの投与を開始した60例である。全例すでに投与は終了している。男性28例（46.7%）、女性32例（53.3%）。年齢は41～80歳（平均年齢69.2±8.8歳）。国内第III相臨床試験では対象外であった75歳以上の高齢者が21例（35%）を占めていた（図1）。慢性肝炎36例、肝硬変24例。肝細胞癌（HCC）の合併や既往無し55例、HCCの治療歴あり5例（いずれもDCV/ASV治療開始時点でHCCの再発無し）。IFN未治療例29例。うちIFN適格例4例、IFN不適格例25例。（その理由は高齢14例、血小板減少6例、精神疾患3例、心疾患2例）。IFN不耐容例4例（皮疹3例、網膜症1例。）前治療無効例27例（従来型IFN、PEG-IFN単独6例、PEG-IFN＋RBV 15例、TPV＋PEG-IFN＋RBV 4例、SMV＋PEG-IFN＋RBV 2例）。

全例HCV genotypeは1bでHCV RNA量は

4.5~7.4 (6.0±0.7) LogIU/mlである。NS5A領域の薬剤耐性変異はダイレクトシーケンシング法で測定し、L31の変異例が1例、Y93の変異例が1例であった（薬剤変異がある症例では、患者の強い希望が有る場合以外は、原則DCV+ASV併用療法の対象外とした）。

治療効果については、治療開始後2,4,8,12週、終了時、治療終了後4,12,24週時点のHCV RNA陰性化率について検討した。また有害事象についても検討を行った。

図1 年齢分布

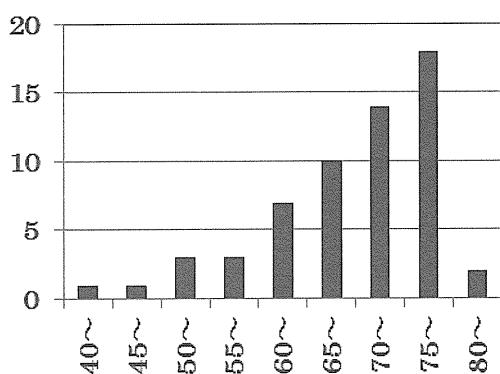


表1. 対象症例

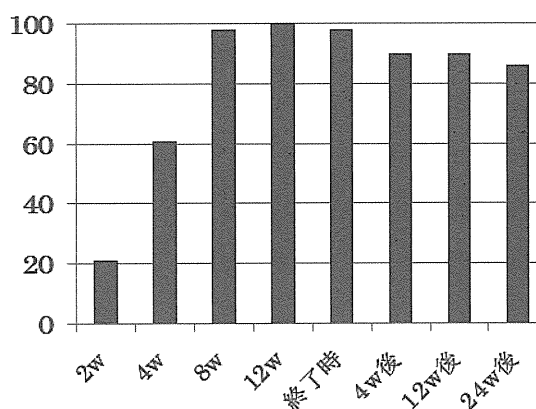
男:女	28:32
年齢	41~80歳 (69.2±8.8歳)
CH:LC	36:24
HCC 無:有	55:5
HCV RNA	4.5~7.4(6.0±0.7)LogIU/ml
Plat	4.4~24.3(13.1±5.1)x10 ⁶ /mm ³
AST	19~212 (58.3±44.2) IU/L
ALT	11~225 (56.1±43.2) IU/L
AFP	1.2~292.9(17.1±41.0) ng/ml

C. 研究結果

1) HCV RNA陰性化率

対象症例60例のうち、有害事象などによる中止例が4例で、残りの56例はすでに24週の治療を終了している。HCV陰性化率は、2週で21% (11/53)、4週61% (36/59)、8週98% (56/57)、12週100% (57/57)、終了時（あるいは中止時）98% (59/60) と良好であった。Breakthroughは1例のみであった。

図2 HCV RNA陰性化率(%)



治療終了4週が経過しSVR4が判定可能な症例は50例で、うち45例(90%)がHCV RNA陰性であった。SVR12は90% (44/49)、SVR24は86% (32/37)であった。

副作用などで中止例は4例、その治療効果はSVR24が3例、再燃が1例。前治療がTPV+PEG+RBVの4例はいずれもSVR24、SMV+PEG+RBVの2例は1例が再燃、1例は終了時HCV RNA陰性で経過観察中である。

L31変異例、Y93変異例は2例ともSVR24であった。治療完遂例のうち、前治療がSMV+PEG+RBVの症例と、Y93変異例を除いた43例のSVR12は93%(40/43)であった。

再燃例4例とBreakthrough 1例を表2に示す。治療中止例と前治療SMV例以外の3例は、いずれも男性で、うち2例はLC、治療開始前のAST、ALTが高値であった。

表2. 再燃例・Breakthrough例

症例	年齢	性別	診断	前治療	投与期間	AST	ALT
1	77	F	CH	なし	4w	69	96
2	70	F	CH	SMV	24w	25	20
3	71	M	CH	なし	24w	27	31
4	79	M	LC	IFN	24w	158	130
5	59	M	LC	なし	24w	169	225

症例1~4 再燃例、症例5 Breakthrough例

2) 有害事象

主な有害事象は、自覚症状では、発熱5例(8%)、うち38℃以上が3例。下痢、咽頭痛各2例(3%)、咳1例(2%)、全身倦怠感1例(2%)などであった。自覚症状が強かった咳の症例(表2の症例1)で治療を中止した。臨床検査値の異常では、AST、ALT

150IU/L以上の肝機能検査異常が7例(12%)であった。全症例のALT値の推移を図3に示す。ALT 150IU/L以上の肝障害を認めた7例での肝機能異常(正常上限値以上)出現時期は、6週が1例、8週が5例、10週が1例であった。

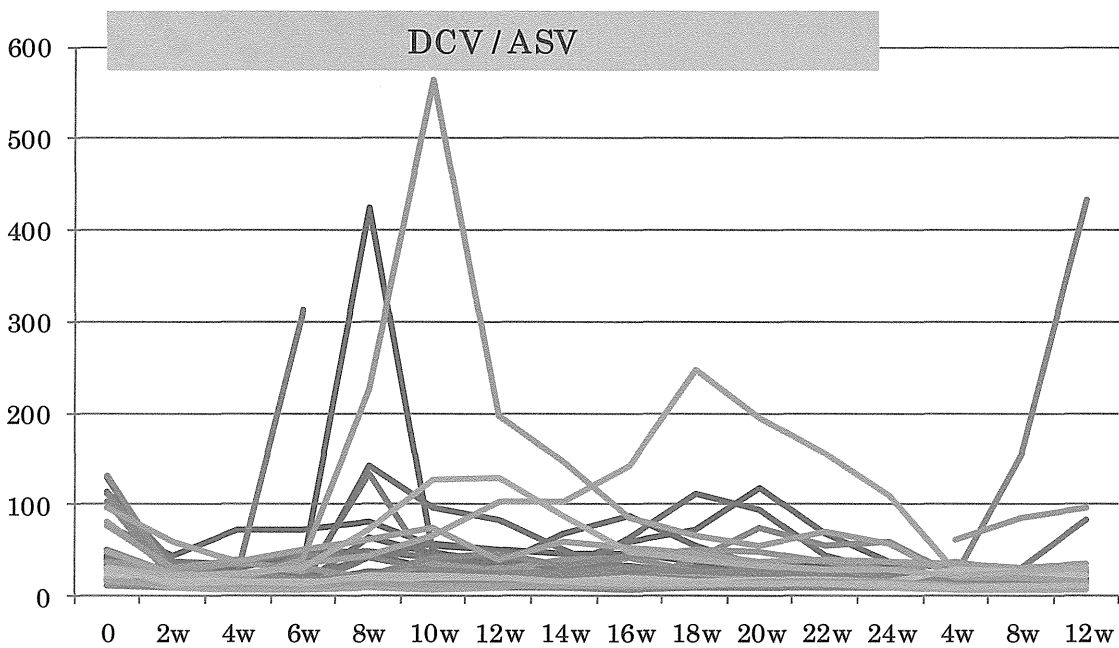


図3. DCV/ASV投与60症例のALT値の推移

高齢(79歳)かつ肝硬変のため1例で6週時点で治療を中止したが、他の6例は休薬やASVの減量により肝機能データは改善したため24週間の治療を行うことができた。

またAST、ALTの著明な上昇を伴わない黄疸(T.Bil 4.3mg/dl)出現例が1例あり、3週で治療を中止した。上記肝障害出現例8例中6例で終了後12週以上経過しており、全例SVR12となっている。

副作用による中止例は3例、他に治療中にHCCと診断しHCC治療を行うためにDCV/ASVの投与を中止した症例が1例ある。

治療中止例4例を表3に示す。

表3. 治療中止例

症例	年齢	性	診断	中止理由	中止時期	効果判定
1	77	F	CH	咳	4w	再燃
2	79	F	LC	ALT高値	6w	SVR24
3	66	F	CH	黄疸	3w	SVR24
4	76	M	LC	HCC治療	16w	SVR24

D. 考察

DCV/ASV併用療法の国内第III相臨床試験では、IFN不適格未治療あるいはIFN不耐容例で87.4%、前治療無効例でも80.5%と非常に高い著効率であった。しかし、Y93に変異がある症例での著効率は43.3%と非常に悪い(Y93に変異のない例では91.3%の著効

率)。

そのため、当院では全例治療開始前にL31とY93の変異をダイレクトシーケンス法にて測定し、変異がある症例には原則治療を行わなかった。また、国内第III相臨床試験では対象外であった前治療にSMV+PEG+RBVを行っている症例では、市販後のデータから治療成績が極端に悪いことが知られている。

当院の治療成績では、治療完遂例でSVR12が判定可能な45例のうち、SMV+PEG+RBVによる前治療例と、Y93変異例を除いた43例のSVR12は93.0%であり、国内第III相臨床試験の成績とほぼ同等であった。今回の検討で、SMV治療歴もなく、DCV耐性変異もない症例で無効例が3例あった。いずれも男性、このうち2例は肝硬変で、治療前のAST、ALTが高値であり、HCC発生のリスクが非常に高いと思われる症例であった。

2015年9月にはレジパスビル (LDV) +ソホスブビル (SOF) が保険認可された。DCV/ASVよりもさらに高い治療効果 (変異ウイルスにも有効)、治療期間の短縮 (12週)、薬剤耐性ウイルスの出現もほとんどなく、副作用も少なく安全性も高いことから、genotype1b C型肝炎の治療の第一選択となっている。一方、DCV/ASVで著効に至らなかった症例では、両剤の薬剤耐性変異 (D168、L31、Y93) が出現し、多剤耐性になっている可能性が高い。LDV/SOFが前治療DCV/ASV例に対しても有効かどうかは、まもなく結論が出るであろうが、現時点では次世代の治療まで待機するべきと思われる。

E. 結論

2014年9月1日から2015年8月31日までに当院でDCV/ASV併用療法を導入した60例について検討した。

治療終了/中止時のHCV RNA陰性化率は

98% (59/60)、SVR12は90% (44/49) と良好であった。副作用は、治療の中止・減量が必要とした肝機能障害が8例 (13%) みられたが、その他には咳で治療中止になった1例以外に臨床上問題となるような副作用はみられなかった。

DCV/ASV非著効例の治療については、今後検討が必要である。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

肝疾患診療連携拠点病院における相談業務の実態と課題

研究分担者 正木 尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨 都道府県肝疾患診療連携拠点病院に設置されている肝疾患相談センター相談員の業務実態について、肝炎情報センターが平成22～26年度に実施した現状調査結果を中心に解析した。70拠点病院のうち68施設に肝疾患相談センターが設置されており、窓口対応者数は1名が半数であった。専任相談員の配置は平成25年度62施設に比べ、26年度は48施設に減少した。相談方式は電話、面談、メール、FAXの順で、平成26年度の1ヶ月あたりの相談件数は10件以下34施設（49%）、11～20件以下10施設（14%）と依然伸び悩んでいた。平成26年度は相談件数、相談項目総数ともに増加していたが、C型肝炎経口剤治療に関する相談の増加を反映したものと考えられた。肝炎情報センター主催の研修会受講生190名が提出した事前レポートの質的検証結果から、肝疾患相談センターの相談員は、多様かつ総合的な課題に直面していること、相談員が抱える課題を類型化すると、「支援技術」、「相談体制の充実」、「知識・情報」、「広報・啓発・研修」、「相談の傾向・質」の順であったことから、その解決のためには、研修会プログラムの一層の充実、病院管理者への働きかけ、相談支援システムの利活用等がきわめて重要であることが示唆された。

研究協力者

北山 裕子 国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター
上級研究員

本研究では、拠点病院に勤務する相談員の
実態、課題とニーズを明らかにし、本システム
の今後の展開に資することを目的とする。

A. 研究目的

厚生労働科学研究八橋班では、「肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究」として、「Q&A機能を搭載した相談支援システム（以下、本システム）」の開発が進められている。肝疾患診療連携拠点病院（以下、拠点病院）はその認定条件として、肝疾患相談センターの設置が必須であることから、本システムを利活用する臨床現場として大いに期待されているところである。

B. 研究方法

- 1) 肝炎情報センターが全国70拠点病院を対象として毎年実施してきた「拠点病院現状調査」結果から、「肝疾患相談センター」に関するデータを抽出し検討した（平成21～26年度）。
- 2) 相談員業務の実態・課題については、平成23～26年度に実施した肝炎情報センター主催相談員向け研修会の受講生190名が提出した事前レポートを解析対象とし、今後の対策のあり方について検討した。

・事前レポートでは、所属施設名、氏名、年齢、性別、職種、経験年数（キャリア）、相談員業務が専任か兼任かという外的状況とともに、相談員として現在直面している課題や壁、研修会に求めていること（ニーズ）等の内的状況についての自由記述を依頼した。

・本研究では、事前レポートの分類、検証から肝疾患相談センターの相談員が抱える課題と研修会ニーズの把握を試みた。

具体的手法として、事前レポートの自由記述を読み込み、相談員が抱えている「課題」の内容を抽出し、得られた内容をデータごとに1枚のカードに要約して記載し、そのカードをグループごとにまとめる手法を用いて小項目への類型化、さらに大項目への分類を行い、「課題」の内容を明確化した。

（倫理面への配慮）

本研究では、施設名及び個人が特定されないように個人情報保護の徹底に努めた。

C. 研究結果

1) 肝疾患相談センターの実態：肝疾患相談センターは平成26年度は68拠点病院に設置されているが、専任相談員の配置については、平成25年度62施設に比べ、26年度は48施設に減少した。窓口対応者数は1人、2人、3人以上の施設が各々37（53%）、20（28%）、13（19%）拠点病院であった（図1）。

平成26年度における相談方式は多い順に電話、面談、メール、FAXで、各々67、60、27、16拠点病院で行われていた。平成26年度の1ヶ月あたりの相談件数は10件以下34施設（49%）、11～20件以下10施設（14%）と伸び悩みの状況が持続していた（図2）。

相談件数（括弧内は相談項目総数）の推移は平成22、23、24、25、26年度の順に、16,419件（21,064件）、17,501件（20,678件）、19,608件（20,305件）、19,474件（20,548件）、24,402件（30,019件）と平成26年度に急増してい

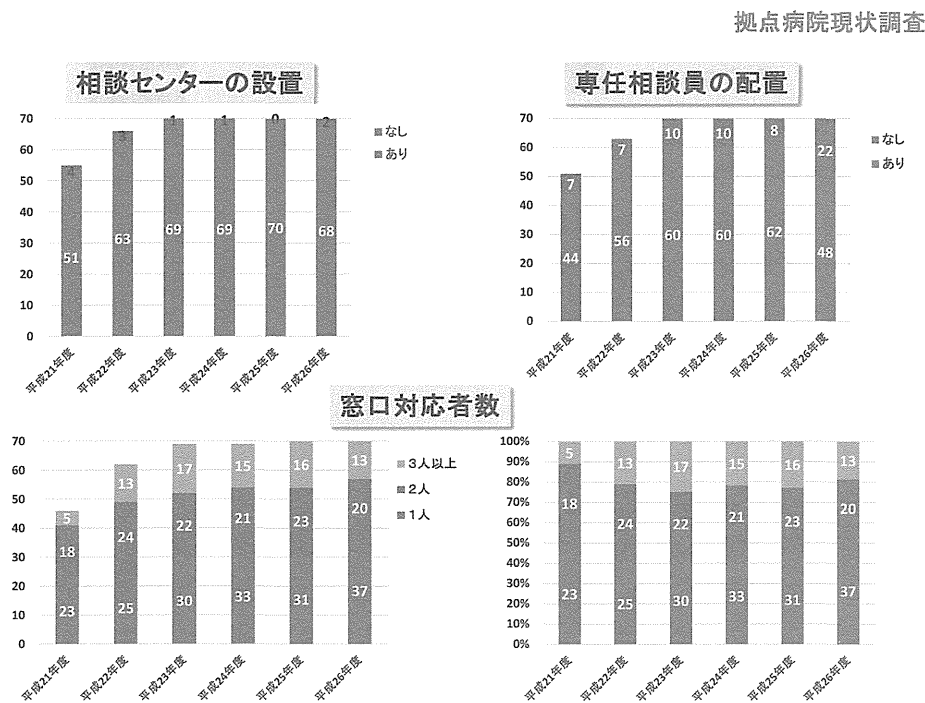


図1. 肝疾患相談センターの実態

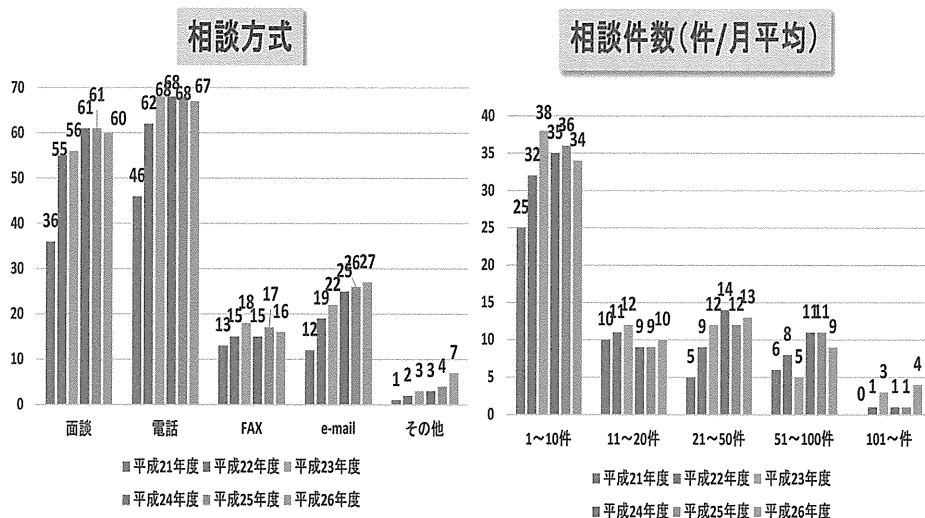
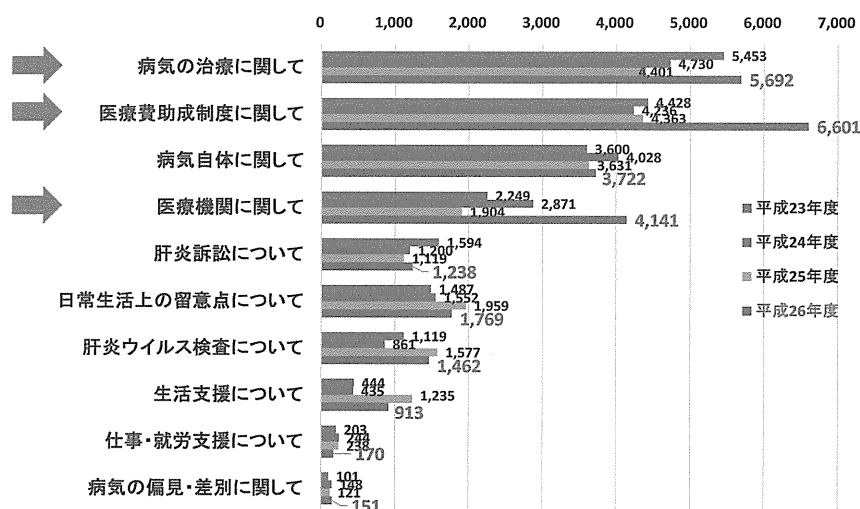


図2. 相談方式と相談件数の推移



(相談項目が複数にわたる場合がある)

図3. 相談項目内訳の推移

た。相談項目の内訳の推移を平成23～26年度で比較すると、平成26年度には「医療費助成制度に関して」、「病気の治療に関して」、「医療機関に関して」の3項目が急増していることから、同時期に導入が開始されたC型肝炎インターフェロン・フリー治療に関する各種相談の増加を反映したものと推定された(図3)。

相談員が多岐にわたる相談項目に対応せねばならない現状が如実に示されている。

2) 相談員が直面する課題に関する検討:

事前レポートを提出した190名の属性は、

- ①職種：看護師97名(51.1%)、福祉専門職50名(26.3%)、事務職23名(12.1%)、医師10名(5.3%)、保健師3名(1.6%)、等。
- ②経験年数：0～9年82名(43.2%)、10～19年

50名（26.3%）、20～29年35名（18.4%）、30年以上23名（12.1%）。③勤務体制：専任61名（32.1%）、兼任118名（62.1%）、その他11名（5.8%）であった。

相談員として現在直面している課題や壁について質的データ分析を行ったところ、図4に示すように、13項目に類型化することが可能であった。特に、上位5位までを見ると、

「支援技術」、「相談体制の充実」、「知識・情報」、「広報・啓発・研修のあり方」、「相談の傾向・質」の順であった。これらを解決するためには、「相談体制の充実」については病院管理者への働きかけが必須であり、それ以外については研修会プログラムの一層の充実、相談支援システムの利活用がきわめて重要であると考えられた。

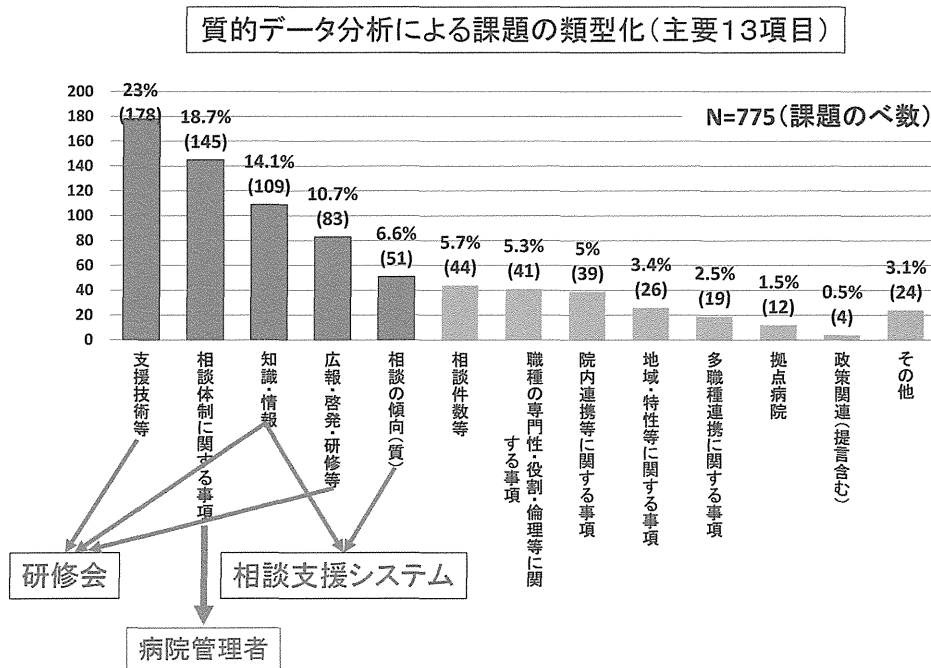


図4. 相談員が直面している課題や壁

尚、上記の質的データ解析の妥当性を検証するために、コンピュータソフトのコーディング機能を用いた集計も同時に実施したところ、「支援技術」と「相談体制の充実」が僅差で入れ替わるのみで、ほぼ同様の結果が導き出された。

D. 考察

拠点病院肝疾患相談センターはほぼ整備されたものの、相談件数の伸び悩みが依然持続していること、相談員はきわめて多岐にわたる相談項目に対応する必要性に迫られていることが判明した。前者については、肝疾

患相談センターの認知度を高めるために、「独自のホームページ開設、チラシ作成による広報活動」など、さまざまな試みがなされているもののいまだ不十分であることが示唆された。現場で相談業務を行っている相談員が直面している課題や壁を詳細に検討しえたことで、肝疾患相談センターの機動力を高めるために必要な対策が明確化したと考えている。すなわち、「相談体制の充実」に関しては、当事者から病院管理者への積極的な働きかけが不可欠ではあるが、国、肝炎情報センター等からの後方支援も必要であろう。「支援技術」、「知識・情報」、「広報・啓

発・研修のあり方」に関しては、これらの課題を盛り込んだ研修会プログラムを策定する必要がある。特に、「知識・情報」の効率的な取得、「相談の傾向・質」（複合化する内容）への対応には、本研究班で開発している本システムの利活用がきわめて有用であると考えられる。

E. 結論

肝疾患相談センター相談員がより良い肝疾患患者支援を行うためには、支援に関する知識や技術を習得するための継続的な教育システムの構築とともに、円滑な相談業務を遂行するための環境整備がきわめて重要である。本システムは相談業務支援のための有用なツールとなり得る。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 正木尚彦. B型慢性肝炎の動向：概論. 新ウイルス性肝炎学—最新の基礎・臨床研究情報—、日本臨牀73巻増刊号9、日本臨牀社、東京、pp336-342、2015.

2. 学会発表

1) 山極洋子、正木尚彦、溝上雅史. 肝疾患診療連携拠点病院の現状と課題. ワークショップ 10「肝疾患診療レベルのさらなる均てん化を目指して～現状の把握と未来への展望～」、第 51 回日本肝臓学会総会、熊本、2015.5.22.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当院におけるC型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル
併用療法の治療成績と肝障害についての検討

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対するDAA 2剤併用療法が承認され、高い治療効果が期待されている。今回我々はDCV+ASV併用療法の治療成績と肝障害について検討した。I型C型慢性肝疾患に対して当院でDCV+ASV併用療法を導入し、治療が終了している43例を対象とし、患者背景因子、血液検査所見、NS3およびNS5A領域の薬剤耐性変異の有無、ウイルス陰性化時期、肝障害を含む有害事象、高齢者における治療効果と安全性について検討した。DCV+ASV併用療法のSVR12は87.5%で、不成功例4例のうち1例は前治療SMV例、3例に薬剤耐性変異を認めた。前治療SMVのSVR24は、2/3（66.7%）であった。治療中止は7例で5例が肝機能障害（うち1例はVBTを伴う）、1例が肝機能障害を伴わないVBT、1例が十二指腸癌合併であった。正常上限値の2倍を超える肝機能障害は37.5%に出現したが、肝機能障害の出現の有無でSVR12に差は認められなかった。AST及びALT値の最大値はそれぞれ43～595（中央値105 IU/ml）、56～781（中央値144 IU/ml）であった。肝機能障害の出現時期は3～12週後（中央値8週後）で、最増悪時期は5～24週後（中央値12週後）であった。肝機能障害の経過は中止例5例のうち4例で正常化・1例で低下、治療中正常化4例、治療終了後正常化7例であった。75歳以上の高齢者と75歳未満の非高齢者では、有害事象・治療効果に差はなかった。DCV+ASV併用療法は、前治療SMV以外・薬剤耐性変異が無ければ高い治療効果が期待できると思われた。

研究協力者

中井亮太郎	金沢医療センター	消化器科
清島 淳	金沢医療センター	消化器科
宮澤 正樹	金沢医療センター	消化器科
小村 卓也	金沢医療センター	消化器科
丸川 洋平	金沢医療センター	消化器科
加賀谷尚史	金沢医療センター	消化器科
鶴浦 雅志	金沢医療センター	消化器科

A. 研究目的

ダクラタスビル（DCV）＋アスナプレビル（ASV）によるDAA 2剤併用療法が承認され、今まで年齢や合併症によりIFN治療の適応とならない症例の多くが治療が可能になった。本邦では65歳以上のC型慢性肝疾患患者の割合が多く、今後さらに治療対象患者の高齢化が予想される。今回我々はDCV+ASV併用療法の治療成績と肝障害について検討した。

B. 研究方法

I型C型慢性肝疾患に対して当院でDCV+ASV併用療法を導入し、治療が終了している43例を対象とし、患者背景因子、血液検査所見、NS3およびNS5A領域の薬剤耐性変異の有無、ウイルス陰性化時期、肝障害を含む有害事象、高齢者における治療効果と安全性について検討した。薬剤耐性変異はPCR-Invader法を用い、陽性・弱陽性・測定不能も含めて陽性とした。正常上限の2倍以上の肝機能異常を肝障害と定義し検討した。また75歳以上の高齢者群と74歳未満の非高齢者群の2群に分けて比較検討した。

C. 研究結果

43例の対象は男性：女性＝13：30例、年齢の中央値は67歳、初回治療：再治療＝13：30例、慢性肝炎：肝硬変＝32：11例、IL28BはMA：HE＝30：10例であった。治療前のNS5A L31変異は8例（18.6%、陽性2、弱陽性1、判定不能5）、Y93変異は19例（44.2%、陽性1、弱陽性18、判定不能0）、L31・Y93多重変異は5例（11.6%）であった。またNS3領域の変異は28例（65.1%、陽性11、弱陽性11、判定不能6）にみられ、NS3+NS5A領域変異の変異は15例（34.8%）であった。DCV+ASV併用療法のSVR12は28/32例（87.5%）で、VBTが3例（9.4%）、NRは1例もなく、relapserを1例（3.1%）に認めた（図1）。NS5Aの変異の有無で検討すると、NS5A変異なしではSVR12は15/16例（93.8%）、L31変異例では1/2例（50%）、Y93変異例では9/10例（90%）、L31・Y93多重変異例では3/4例（75%）であった（図2）。不成功例4例のうち1例は前治療SMV例、3例に薬剤耐性変異（L31V弱陽性1例、D168A弱陽性+D168V弱陽性+Y93H<1%1例、Y93H 99%1例）を認めた。前治療SMVは3例あり、治療前にD168V陽性1例、D168V陽性+D168A弱陽性1例の2例はSVR24を達成

したが、治療前にウイルス耐性を認めなかった1例がETR時にVBTとなった。治療中止は7例で5例が肝機能障害（うち1例はVBTを伴う）、1例が肝機能障害を伴わないVBT、1例が十二指腸癌合併であった。正常上限値の2倍を超える肝機能障害は、17/43例（37.5%）に出現した。AST及びALT値の最大値はそれぞれ43～595（中央値105 IU/ml）、56～781（中央値144 IU/ml）であった。肝機能障害の出現時期は3～12週後（中央値8週後）で、最増悪時期は5～24週後（中央値12週後）であった。肝機能障害の経過は中止例5例のうち4例で正常化・1例で低下、治療中正常化4例、治療終了後正常化7例であった。肝機能障害の出現の有無でSVR12に差は認められなかった。75歳以上の高齢者と75歳未満の非高齢者を比較すると、高齢群12例はすべて女性であるのに対し、非高齢群31例では男：女＝13：18例でその差は有意であった（ $p < 0.01$ ）。また高齢群でHb値が有意（ $p < 0.05$ ）に低値（高齢群：非高齢群＝11.7：12.6）であった。治療前の薬剤耐性変異には差はなく、HCV-RNA陰性化率も4週後で高齢群：非高齢群＝75%：71%、8週後で高齢群：非高齢群＝91.7%：100%で、両群間で差はなかった。SVR12は両群ともに87.5%（高齢群7/8例：非高齢群21/24例）、有害事象にも差はなく、DCV+ASV併用療法は比較的安全で75歳未満の症例と同等の治療効果であった。

図1：治療成績①

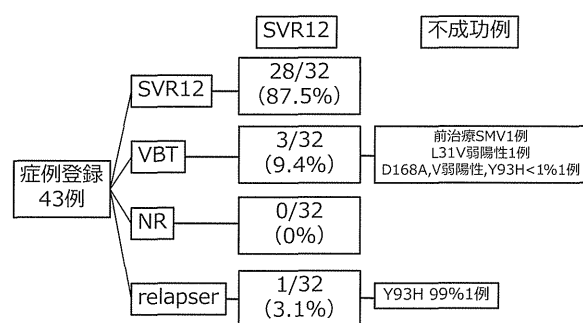
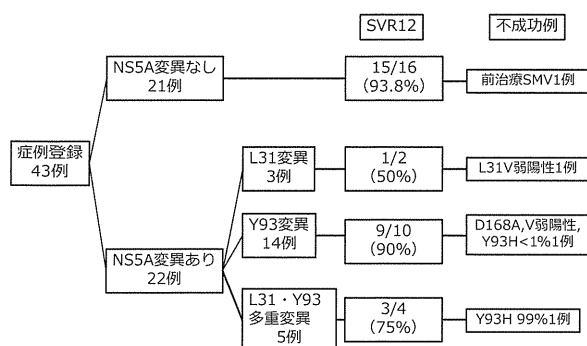


図2：治療成績②



D. 考察

ダクラタスビル (DCV) +アスナプレビル (ASV) によるDAA 2剤併用療法が承認され、今まで年齢や合併症によりIFN治療の適応とならない症例の多くが治療が可能になった。本邦では65歳以上のC型慢性肝疾患患者の割合が多く、今後さらに治療対象患者の高齢化が予想される。今回当院でDCV + ASV併用療法を導入し、治療が終了している43例を対象とし、患者背景因子、血液検査所見、NS3およびNS5A領域の薬剤耐性変異の有無、ウイルス陰性化時期、肝障害を含む有害事象、高齢者における治療効果と安全性について検討した。43例の年齢の中央値は67歳であり、当院でのTVR治療に比して10歳高年齢、SMV治療と同等であった。特に75歳以上の高齢者が12例と多く、80歳以上も2例含まれていた。IFN治療によらないため忍容性が高くなり、高齢者にも投与し易くなったと思われる。現在32例がSVR12の判定が可能であり、28/32例 87.5%がSVR12を達成していた。すべての症例がETR後であり今後はrelapseの危険のみがあるがさらにSVR12率は向上すると思われる。一方で治療不成功だった4例は前治療SMVが1例、3例に薬剤耐性変異 (L31V弱陽性1例、D168A弱陽性 + D168V弱陽性 + Y93H < 1% 1例、Y93H 99% 1例) を認めた。Y93耐性は19例 (44.2%) に

認め、陽性群はY93H 99%陽性の1例のみだったがSVR4にrelapserとなった。残りのY93H < 20%の弱陽性18例では1例 (D168A弱陽性 + D168V弱陽性 + Y93H < 1% 1例) がVBTとなった。前治療SMVは3例あり、治療前に薬剤耐性変異を認めた2例はSVR24を達成したが、治療前にウイルス耐性を認めなかった1例がETR時にVBTとなった。今後前治療SMVの症例は治療前に薬剤耐性変異の有無を問わずSofosbuvir + Ledipasvir治療が第一選択となる。治療中止は7例で5例が肝機能障害 (うち1例はVBTを伴う)、1例が肝機能障害を伴わないVBT、1例が十二指腸癌合併であった。正常上限値の2倍を超える肝機能障害は、17/43例 (37.5%) に出現し5例が中止に至ったが、そのうち治療後5-7Wで肝機能障害のために中止した3例でSVRが得られている。肝機能障害の経過は、中止例では中止後に5例のうち4例で正常化・1例で低下、治療中正常化4例、治療終了後正常化7例と良好であり、また肝機能障害の出現の有無でSVR12に差は認められなかった。75歳以上の高齢者12例はすべて女性で、Hb値が有意 ($p < 0.05$) に低値であったが、治療前の薬剤耐性変異には差はなく、HCV-RNA陰性化率も4週後および8週後で両群間で差はなかった。またSVR12は両群ともに87.5%、有害事象にも差はなく、75歳以上の高齢者のDCV + ASV併用療法は比較的安全で75歳未満の症例と同等の治療効果であった。

E. 結論

DCV + ASV併用療法は、前治療SMV以外・薬剤耐性変異が無ければ高い治療効果が期待できると思われた。また75歳以上の高齢者に対してもDCV + ASV併用療法は、比較的安全で75歳未満の症例と同等の治療効果であった。