

Japan Medicine MONTHLY

CLINICAL & MEDICAL NEWS

©じほう 2014 禁無断転写

株式会社じほう

購読申込み専用電話 03-3233-6336

購読申込みFAX 0120-65-7751

〒101-8421 東京都千代田区豊栄町 1-5-15 豊栄町 S Sビル(報道局) TEL 03-3233-6351

購読料 1年 6,000円 (税別/送料当社負担)・1部 500円 (税別/送料別)

〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町 2-1-1 三井住友銀行高麗橋ビル TEL 06-6231-7061

No.056 9月号

September.2014

8月25日発行

CONTENTS

<クリニカルニュース>呼吸器感染症GL発刊 13
第23回日本心臓血管インターベンション治療学会 14
第12回日本臨床腫瘍学会 15
第11回日本うつ病学会 25
<大会長に聞く>第62回日本心臓病学会 28

<カレントトピック>CKDの地域連携 6~7

保健師巻き込んだ地域連携システム構築を

神奈川県内の腎臓専門医や県内内科医学会が設立した「神奈川県慢性腎臓病対策協議会(K-CKDI)」が行った慢性腎臓病(CKD)の実態調査では、慢性疾患でかかりつけ医に1年以上通院している患者の4割以上が、CKDに該当することが明らかになった。本特集では、CKD地域連携の課題と新たな取り組みを紹介する。

特集 肝炎治療の新展開

地域連携の進展は患者にもメリット

インターフェロン (IFN) の併用を必要とせず、直接作用型抗ウイルス薬 (DAAs) の併用のみで治療が可能になるC型慢性肝炎治療。いわゆるIFNフリー療法が間もなく実臨床で活用できる見通しになった。プロテアーゼ阻害薬を含む3剤併用療法で、高いウイルス学的著効 (SVR) が得られるようになったものの、第1世代のプロテアーゼ阻害薬であるテラプレビル (TVR) では、皮膚障害をはじめとする副作用報告が目立ったことから皮膚科医との連携などの要件が課され、地域医療連携体制がいったん解消されるような動きも見られた。本特集ではC型肝炎治療における地域医療連携の現状とともに、IFNフリー療法の今後の動向などを提示。また、B型肝炎治療に欠かせない核酸アナログ製剤の新規薬であるテノホビルについても言及する。



東京大学大学院・小池和彦氏

C型肝炎 (ジェノタイプ1型高ウイルス量) の治療をめぐるのは、新規薬物療法がここ数年、急速な進歩を遂げつつある。2011年11月にテラプレビルが保険適用となり、ペグインターフェロン (Peg-IFN) とリバビリン (RBV) との3剤併用療法によって、それまで行われてきたPeg-IFNとRBVの2剤併用療法に比べ、高いSVR (ウイルス学的著効) 率が得られるようになった。13年12月には、第2世代に位置付けられるシメプレビル (SMV) が保険適用され、TVRとはほぼ同等の治療成績を確保しながら

副作用の軽減が図られているなど、治療成績のみならず、患者のQOLにも寄与するものとなってきている。

このように高い治療成績が得られるプロテアーゼ阻害薬を含む3剤併用療法だが、TVRに肝臓専門医や皮膚科医との連携が求められたことから、肝疾患診療拠点病院での診療がこれまで中心となってきた。TVR特有の副作用である皮膚症状の発現を念頭に置いて課された要件だが、「治療成績は向上したが、(肝疾患) 治療の均てん化を目指す観点からは後退していた」(国立病院機構熊本医療センター・杉和洋消化器内科部長) という状況にあった。

ただ、SMVの登場で3剤併用療法

が、従来療法だったPeg-IFNとRBVの2剤併用療法とはほぼ変わらない地域連携クリティカルパスで運用できる可能性が高い。秋田市のくらみつ内科クリニックの倉光智之院長も、2剤併用療法を運用できていた診療所であれば、SMVによる3剤併用療法を地域医療連携で運用可能だと指摘する。

SMVを含む3剤併用療法の地域連携クリティカルパスを実際に運用している杉氏も、治療導入を図る入院から外来診療でのモニタリングまでを地域連携クリティカルパスで運用できるようになったことで、より効果の高いC型肝炎治療の均てん化が可能になることを評価する。

これまで承認されているプロテアーゼ阻害薬と同様に、耐性株の存在を確認することの重要性も指摘する。

IFNフリー治療では現在、ジェノタイプ2型の患者を対象にした核酸型NS5Bポリメラーゼ阻害薬であるソホスブビルとRBVとの併用が薬事申請されたほか、ジェノタイプ2型についてはソホスブビル/レディバシル配合薬の第3相試験が進められており、IFNフリー治療に関する選択肢の拡大が見込まれている。

新規治療薬が今後も次々登場することが見込まれる中では、C型肝炎治療終了後の患者のフォローアップも欠かせない。HCVの排除だけではなく、肝炎治療の目標は肝がんへの進行抑制が重要な課題となるからだ。また同様にHCVの感染を知っているが未受診となっている患者や、HCV感染を知らずに生活している潜在患者の掘り起こしも重要であり、かかりつけ医などの検査の受診勧奨なども求められる。

B型肝炎治療に欠かせない核酸アナログ (NA) 製剤であるテノホビル (TDF) が今年3月に承認されている。東京大医学系研究科消化器内科学教授の小池和彦氏は、耐性ウイルスが現在までに報告されていない点などから、NA製剤治療の選択肢拡大を評価している。C型肝炎に比べてウイルス排除が難しいB型肝炎だが、薬物治療の進歩は着実に進んできている状況にある。

IFNフリー療法に期待 耐性変異にも注視

C型肝炎治療ではPeg-IFNをはじめとしたIFN投与を必要としない、DAAsのみの治療であるIFNフリー治療にも注目が集まっている。今年7月には日本でいち早く、NS5A複製複合体阻害薬であるダクラタスビル (DCV) と、NS3/NS4Aプロテアーゼ阻害薬のアスナプレビル (ASV) がDAAsとして薬事承認を取得、今後保険適用となる見通しだ。

今回承認された2薬剤は、DCV/ASV併用療法として行われるもので、IFNを含む治療法が不適応あるいは不耐容か、IFNを含む治療法で無効

となった、ジェノタイプ1型のC型慢性肝炎、C型代償性肝硬変を適応とする。DCV/ASV併用療法の国内臨床第3相試験では対象患者の84.7%でSVR24 (治療終了後24週時点のウイルス学的著効率) を達成。前治療無効例だけで見ても80.5%のSVR率となっており、SMVを含む3剤併用療法と同等の治療成績を得ている。

香川県立中央病院院長補佐の高口浩一氏 (肝臓内科診療部長) は、IFNを含む従来治療で効果が不十分だった女性や高齢者、肝硬変などの症例に対する効果に期待している。一方で、

健保適用!

日本標準品分類番号 87226
薬価減率取組

Simple is Best!

含漱液の新たな選択肢。

アズレン含漱液

アズレイうがい液4%

AZRAY® Gargle liquid 4%

アズレンスルホン酸ナトリウム製剤

製造販売元 昭和薬品工業株式会社
代理店 協和薬業株式会社

TEL: 03-3708-1111
URL: www.shochuwa.co.jp

地域連携における専門クリニックの役割

専門病院とかかりつけ医結ぶ位置付けに

インターフェロンの併用を必要としない、いわゆるインターフェロンフリー治療が実現可能な直接作用型抗ウイルス薬(DAAs)が登場し始めており、C型肝炎治療の新たな展開が見えてきつつある。患者の高齢化が進むとともに、薬物療法がめまぐるしく進展する中で、かかりつけ医と肝臓専門医との連携がより重要になっていくことが予測される。秋田県肝疾患ネットワークに診療所の立場で参画、肝炎治療に当たっているくらみ内科クリニック(秋田市)の倉光智之氏に、同クリニックにおけるC型肝炎治療の現状と、新規治療薬への期待、地域医療連携の考え方について話を聞いた。

2011年11月に第1世代のプロテアーゼ阻害薬であるテラプレビル(TVR)が保険適用され、ペグインターフェロン(Peg-IFN)およびリバビリン(RBV)との3剤併用療法が可能になった。TVRを含む3剤併用療法は、従来のPeg-IFNとRBVの2剤併用療法(PR療法)に比べて非常に高いC型肝炎ウイルス(HCV)抑制効果を示している。同クリニックで3剤併用療法を行った28例では、治療開始後4週までにHCVRNAが未検出あるいは1.2log IU/mL以下となったのが89.3%になった。「2剤併用で難渋していた例でも高いウイルス抑制効果が得られ、3剤併用療法をうまく活用して患者を救いたいという気持ちが強かった」と倉光氏は

らない。一方で、副作用の少なさからSMVへの切り替えが進んだ。「SMVに関してはビリルビン上昇がわずかにあるが、副作用はほとんどない(倉光氏)とされる。

倉光氏は「患者の自覚症状としても、実際にTVR投与では、(3剤併用が終わる)12週投与終了後に、楽になったと漏らす患者がいたが、SMV投与患者では、12週投与を終了しても何も変化はなく、副作用としては、Peg-IFNとRBVによるもの



倉光氏

しても専門外の治療を行うことへの負担感がデメリットでもある。

同クリニックで06年9月から14年4月までにHCV駆除を目的としたIFN治療を行った患者(145人)のうち、診療所からの紹介患者が29%を占めた。診療所からの紹介例のうち9割が、循環器科などほかの内科系診療所からの紹介だった。倉光氏は「こうした患者では明らかに若年者が多い」と指摘した上で、診療受付時間が比較的長く、土曜日にも診療を受けやすいといった特徴を踏まえて受診している患者が多かったと分析。また、過去にC型肝炎治療を一度も受けたことがない患者が過半数(81人)おり、このうち44人はC型肝炎の診断がついてから3年以上

の意見も聞いて治療導入するのが望ましい」とも指摘、できるだけ専門医のコンサルトを基に治療方針を決めることを推奨する。

感染未受診者の治療課題

プロテアーゼ阻害薬を含む3剤併用療法やDAAsによるIFNフリー療法などによって撲滅も視野に入ってきたC型肝炎だが、感染を知らずに生活している人たちを含め、潜在しているウイルス感染者の治療機会をいかに確保していくかが今後の大きな課題となる。

ウイルス感染を知っている患者に対しては、受診機会を提供したり、最新の治療へのアクセスを確保したりするという意味で専門医療を提供できる診療所の存在は重要。ほかの内科系診療所で確認できた感染者を診療連携で治療に結び付けることが重要になる。倉光氏は「ゲノマ

当時を振り返る。

一方でTVRを含む3剤併用療法は、皮膚障害や腎機能障害などの副作用が多く指摘され、肝臓専門医による診療と皮膚科医との連携の条件が付けられたことから、特に診療所におけるC型肝炎治療は難しい状況が続いていた。同クリニックでは近隣の肝疾患診療拠点病院のバックアップを得て治療を行ってきたという。

3剤併用療法では、IL28Bの遺伝子多型や前治療におけるPeg-IFNに対する治療反応性で効果予測が一定程度可能なことから「診療所としては、3剤併用療法が効きやすい条件を満たした症例を中心に、(治療中断などで)取りこぼさないような姿勢で治療に当たってきた」と話す。

プロテアーゼ阻害薬を含む3剤併用療法は現在、第2世代と位置付けられるシメプレビル(SMV)による治療に切り替わってきている。同クリニックではこれまでに22例の治療を手掛けており、途中脱落は1例のみで、これまでに18例で治療終了(24週)している。外来での投与継続率は12週までの3剤併用継続で100%となっている。治療終了後の期間が短くSVRの評価はできないとしながらも「これまで手掛けた全例で治療4週時点でのHCVRNAが未検出か1.2log IU/mL以下という結果」で、高い治療効果が見込めるという。

第3相試験結果や自験例で見ると、TVRとSMVの治療効果はほぼ変わ

が主体となっている」として、患者自身も副作用の少なさを実感しているのではないかと話す。

シメプレビル含む3剤併用療法
従来療法のクリティカルパスで運用可能

地域医療連携を進める上では、副作用が少なく済むプロテアーゼ阻害薬の登場は朗報でもある。TVRに課されていた「日本肝臓学会肝臓専門医が常勤し、日本皮膚科学会皮膚科専門医と連携している医療機関での実施」といった医療費助成上の要件が除外されており、倉光氏も「Peg-IFNとRBVの2剤併用治療の経験がある医師、施設なら問題なく治療導入は可能だろう。従来の2剤併用療法で活用されてきたクリカルパスを使い、医療連携できる」とみる。

一方で、同クリニックのように肝疾患治療を専門とする診療所が、今後重要な位置付けを占めるようになる可能性もある。地域医療連携クリティカルパスの運用では、かかりつけ医が日常診療を担い、一定期間ごとに肝疾患診療連携拠点病院や専門医療機関での診療を受けるような仕組みが運用され、非専門医であっても肝疾患診療に携わることができるメリットはある。

ただ、かかりつけ医と専門医療機関(病院)との間の病診連携では、病院受診の煩雑さなどで患者の治療継続が難しかったり、かかりつけ医と

経過していたことから「明らかに大病院には足が向かない患者が存在し、その意味からも診療所における肝臓専門医が、身近な存在として抗ウイルス療法に積極的に取り組む意義は大きい」と指摘する(図)。

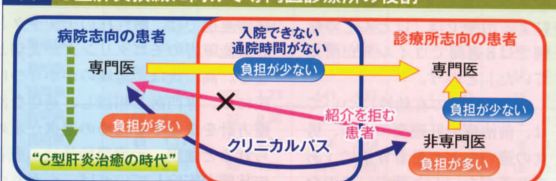
また、臨床での治療開始が見込まれるC型肝炎におけるインターフェロン(IFN)フリー療法など、さらなる治療法の進歩に向けても、診療所で肝疾患の専門的治療を提供する肝臓専門医の存在は大きい。年齢や治療に対する抵抗感でIFN療法の治療導入が難しい患者へのIFNフリー療法の適応など、「IFNを使用したことのない診療所でもC型肝炎の抗ウイルス療法に取り組むことが可能になり、患者にとっても治療に対するアクセスがしやすくなるメリットはある」とする。

一方で、DAAsのみで抗ウイルス治療を行うことになるため、「HCV薬剤耐性変異の問題を念頭に専門医

イブ2型の日本人C型肝炎患者に対するsofosbuvirとRBVの2剤併用療法を内容とした第3相試験で、97%と高いSVR率が得られていることを例に「どれだけ高い治療率になっても治療機会を確保しなければ、患者減少は見込めない」とし、すでに感染を認識している患者を治療につなげるための医療機関連携の重要性も指摘する。

一方、感染を知らずに生活している潜在患者については、都道府県が主な実施主体となる「ウイルス感染患者等の重症化予防推進事業」によるウイルス検査の普及や陽性者フォローアップ事業の成果に期待を寄せる。「肝炎ウイルス検査の普及と、ウイルス陽性者を治療できる医療機関の敷居を低くしていかに治療機会を提供していくかが今後の課題」との認識を示している。

図 C型肝炎撲滅に向けて専門医診療所の役割



- 1) 紹介医の負担が少ない1方向の紹介先
- 2) 時間がないなどで治療機会を逃していた患者の受け入れ
- 3) 診療所志向の患者の受け入れ

専門医診療所の抗ウイルス治療への積極的関与で、C型肝炎治療が現実的となる!

資料提供: 倉光智之氏