

【論文内容の要旨】

Shorter pruritus period and milder disease stage are associated with response to nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease.

慢性肝疾患患者におけるナルフラフィン塩酸塩の反応性には、搔痒期間が短く病期が軽症であることが関連している

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

研究生 河野 惟道

Scientific Reports 第12巻 第1号 2022年5月4日 掲載

【背景・目的】

慢性肝疾患患者には全身性の皮膚掻痒症がしばしばみられ、中枢性の掻痒症であるため、抗ヒスタミン薬や保湿剤、外用ステロイド剤等の従来の治療法では効果が不十分であることが多い。選択的κ-オピオイド受容体作動薬であるナルフラフィン塩酸塩は、無作為化二重盲検比較試験における治療成績に基づき、掻痒感を伴う慢性肝疾患患者に対する新規の中枢性掻痒症治療薬として日本で承認された。この研究では、掻痒症の頻度や重症度が高い可能性がある重度の肝硬変患者は対象から除外され、ナルフラフィン塩酸塩の効果にどのような因子が関連しているかについては評価されていない。そこで、多施設共同研究による重度の肝硬変患者を含む比較的大規模な実臨床コホートにおいて、ナルフラフィン塩酸塩の効果に関連する因子を明らかにすることを本研究の目的とした。

【方法】

対象は 2015 年 5 月以降に、日本医科大学付属病院および 16 の共同研究施設で慢性肝疾患における難治性皮膚掻痒症に対してナルフラフィン塩酸塩の治療を施行され、VAS スコアおよび川島のスコアリングシステムに基づいて評価された 347 症例とした。難治性皮膚掻痒症は、既存の治療法や保湿などのスキンケアの効果が不十分であること、VAS スコアが 25mm 以上または 50mm 以上であること、または川島スコアが 1 点以上または 2 点以上であることと定義した。本研究は倫理委員会承認のもと患者の同意を得て施行された。

【結果】

347 例のうち 326 例は有害事象なく 12 週間ナルフラフィン塩酸塩を投与された。ナルフラフィン塩酸塩の投与前の VAS スコアの中央値は 70.0mm、治療 4 週間目と 12 週間目の時点でそれぞれ 40.0mm と 30.0mm に改善した ($p = 7.90 \times 10^{-34}$, 9.05×10^{-51})。VAS スコアの 25 mm 以上の減少または川島スコアの 1 スコア以上の減少を **Relevant response** として定義した。加えて、前者が 50 mm 以上、後者が 2 以上のものを **Remarkable response** と定義した。**Remarkable response** を示した患者は全体の約 45.4% で、**Remarkable response** に関連する因子の多変量解析により、短い掻痒期間 ($p = 2.10 \times 10^{-3}$) と FIB-4 index 値の低下 ($p = 2.08 \times 10^{-3}$) が抽出された。また、患者の中で効果が不十分だったグループに対しては、ナルフラフィン塩酸塩の増量が行われ、VAS スコアと川島スコアの両方で有意な改善が見られた。

【考察】

この研究では、肝線維化が進行しておらず、肝機能の予備力が良好な患者は、ナルフラフィン塩酸塩に対して良好な治療効果を得ることができる可能性を示した。また、肝線維化が進行し、肝機能予備力の低い患者は、ナルフラフィン塩酸塩の初回用量 (2.5μg/日) に耐性を有していたが、5.0 μg/日まで投与量を増加すると、有害事象なく症状が改善した。したがって、4 週間の治療でかゆみが十分に改善されない場合、特に肝線維化が進行した症例および肝機能予備能が低い症例では、用量を 5.0μg/日まで増量する必要があると考えられた。

皮膚掻痒症に病悩する患者は、皮膚を引っ掻き、疼痛受容体を刺激することにより、脊髄お

よび脳の抑制性局所回路を通じてかゆみ感覚が抑制される。一方、搔かれた皮膚においては、炎症性サイトカインが放出され、炎症が悪化し、搔痒症が悪化し、搔痒と搔くという悪循環（itch scratch cycle）におちいることが知られており、治療介入の遅れによって増悪する。この研究では、かゆみの期間が短いことが、治療反応に関連する有意に独立し最も強い要因であることが特定された。かゆみが生じた場合にはナルフラフィン塩酸塩をできるだけ早く投与する必要があることが示唆された。

【結論】

この研究は、ナルフラフィン塩酸塩の治療が慢性肝疾患患者の搔痒症を顕著かつ安全に改善することを確認した。搔痒期間が短いことおよび肝線維化があまり進行していないこと、肝予備能が良好であることは、ナルフラフィン塩酸塩への反応と関連していた。したがって、早期に治療介入を行うことで、搔痒症をより効率的に改善できる可能性があり、臨床現場では慢性肝疾患、特に病期が進行した患者の搔痒症に注意する必要がある。