

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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、掻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. 2022 May 4;12(1):7311. 掲載

DOI : 10.1038/s41598-022-11431-1

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に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、無作為化比較試験における治療成績に基づき、掻痒症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。この無作為化比較試験では、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かった。そこで、多施設共同研究による、重度の肝硬変患者を含む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。

対象は2015年5月以降に、日本医科大学付属病院および17の共同研究施設で慢性肝疾患における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。

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($p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$)。VASスコアの25mm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、加えて前者が50mm以上または後者が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%であり、これらの患者は掻痒期間が短く、肝線維化が進んでいないことが判明した。Remarkable responseに関連する因子の多変量解析により、短い掻痒期間($p = 0.0021$)とFIB-4 index値の低下($p = 0.00208$)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。

第二次審査では、掻くと掻痒感が鎮まる機序、慢性肝疾患の掻痒の原因としてペーターエンドルフィンとエンケファリンが考えられているがその生理的作用、中枢性の掻痒感だけの評価だけでよいか、皮膚掻痒に対する遺伝子多型の影響、人種差の影響はないか、早期にナルフラフィン導入すると効果がある理由、肝臓の線維化が高度だとナルフラフィンが効きにくい理由等の質問が行われたが、いずれも本研究から得られた知見や過去の文献学的考察からの確かな回答が得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

本研究では、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、掻痒症に対してナルフラフィン塩酸塩による治療効果が不十分である可能性があり、増量による効果が示された。また、掻痒症の期間が短いことが、治療反応性に関連する最も有意な因子であることが特定され、掻痒症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ことが有効である可能性が示唆され、今後の展開を期待できる成果を得た。以上より、本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。