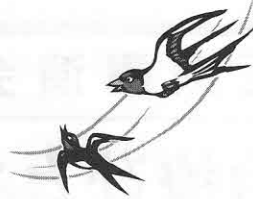


# 小金井 かんえんの友



会報 121号 2017年3月30日  
発行所 小金井地区肝友会  
事務局 〒184-0003  
小金井市緑町4-17-16（杉田）  
Tel&Fax 042-383-2024  
郵便振替 00170-1-96677

## さようなら萩尾さん

黒川 清知

前事務局長、相談役の萩尾邦生さんが2月7日黄泉の国に旅立たれました。享年81歳、長寿社会の現在まだまだ我々の会で活躍される年齢なのに残念でなりません。

萩尾さんが事務局長になられた直後、私の自宅に来られ会の運営のことなど相談されました。私は微力ながら嘗て会長をした時の経験をお話ししました。萩尾さんは真剣に耳を傾けられ、その真摯な姿勢にこの方は充分信頼できる方と拝察しました。やはりその通り会の事務局長として確かな腕を振るわれました。

運営委員会での司会も無駄なくスムーズに進行されました。会報も編集のお仕事を生かして事前に割り付けなど提示され、原稿から印刷まで手際よく手配され見事な会報を作られました。

そして白眉なお仕事は、会の結成25周年記念出版に発揮されました。慶応義塾大学加藤眞三教授監修「肝炎療養白書」（B5版、48ページ）これはアンケートによる肝炎患者の生活と意見を、グラフ（カラー）を交え分かりやすく纏めてあります。また杉田清子編著「患者会活動25年」（新書版、123ページ）これは会の創立者の杉田さんの25年にわたる苦心談を中心に、会の25年の歩みを記録したもの、武蔵野赤十字病院の泉並木先生の推薦文を頂いています。この2冊の編集ぶりを見ても萩尾さんの編集者としての技量と会の事務局長としての責務が窺えます。

また結成30年の記念集会は、平成27年国分寺駅ビルのLホールで開催、泉先生はじめ来賓の方々をお迎えし、大勢の会員の参加のもと盛大に執り行われました。これも萩尾さんの企画進行でした。

昨年5月26日に恒例のバス研修旅行、目的地鬼押出し園と旧軽井沢の企画は萩尾さん、20数人の参加で鬼押出し園の見学、旧軽井沢での散策、買い物、美味しい昼食など爽やかな季節のなか大いに満喫しましたが、肝心の企画者萩尾さんの姿、体調必ずしも万全でなく不参加は本当に残念でした。参加者全員感謝、感謝でした。

心臓と肝臓の疾患を抱えての事務局長職、さぞお疲れだったでしょう。ゆっくりお休みください。萩尾さん有難うございました。

心からご冥福をお祈りいたします。

合掌（筆者は当会相談役）

---

## 医療講演会

---

# 肝炎治療ひとすじに —ここまで来た最先端の肝臓病治療—

武蔵野赤十字病院  
泉 並木 病院長

---

去る2月12日、武蔵野赤十字病院の山崎記念講堂において当会主催で行われた、泉先生の病院長就任記念講演会の講演録です。泉病院長には大変お忙しい中、貴重な最新のお話を伺いました。講演が終わってからは、たくさんの質問にもお答えいただきました。ありがとうございました。

### はじめに

ご紹介いただきました泉です。私の病院長就任ということで、このような会を開いていただきありがとうございます。私は、この3月でここに来てちょうど31年になります。本日この会を開いていただいている小金井地区肝友会とほぼ同じ年限を過ごしてきたことになり、病院長になって半年を過ぎたところになります。病院自体の経営は順調ですが、1日平均29台、土日は40台も救急車が来るような忙しい病院であり、医師だけで240人いて病院のかじ取りに忙しい毎日です。中心になっている「一番館」と呼ばれる建物は、昭和56年に建てられたのですが、病院ということもあり耐震も必要なので、オリンピックを目途に11階建ての新病棟を作る準備をしています。大変な作業になると思いますが、この地域で中心となる病院を作る必要があります。取り組んでいくつもりです。

### 自己紹介

最初に私のことを少しお話ししたいと思います。

私は兵庫県の淡路島の生まれで、大学に合格して初めて東京に出てきました。関西弁だったので、これが嫌で東京に出てきた頃は標準語で話をしようとして一生懸命だった記憶があります。1972年に東京医科歯科大学医学部に入学して、1978年に卒業しました。私は医師として、人より手が小さいというコンプレックスがあり、また元来器用なほうでもなかったこともあり、外科ではなく内科

**■泉 並木 先生 プロフィール**

1978年3月東京医科歯科大学医学部卒業、5月東京医科歯科大学第二内科入局

1986年4月武蔵野赤十字病院内科副部長、1995年1月同内科部長、1997年10月同消化器科部長

2003年2月近畿大学医学部客員教授、4月東京医科歯科大学医学部臨床教授・山梨大学医学部非常勤講師併任

2008年4月武蔵野赤十字病院 副院長

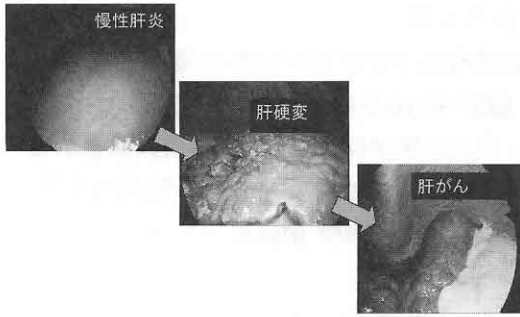
2016年4月同病院 院長

の道に進みました。ここで、内科学では有名な武内重五郎教授について勉強をしました。最初の頃はアルコール性肝臓障害とかを勉強していたのですが、もちろんこの頃はC型肝炎なんて言うものもわかっていない時代で、当初は基礎的な研究をしていました。その後、医局からの派遣で1986年にこの武蔵野赤十字病院に勤務しました。当時の消化器内科は、わずか3人しか医師がいないのに、救急搬送の患者さんが多く、毎晩のように吐血等で運び込まれてくるような状況でした。実は、そう言いながらも、多摩地区には当時から他にも大きな病院が多くあって、当病院はその中で10本の指に入るような病院ではありませんでした。おそらく、当時はかなりの人が「武蔵野日赤ってどこにあるのですか？」くらいの認知度しかなかったと思います。ただし、肝硬変、肝臓がんの患者さんは非常に多かったのも事実です。当時内科的治療は、針を刺してアルコールを注入するくらいで、かなりの数は外科的手術に頼っていました。ところが肝臓がんを切ってくれる先生もいなくて、他の有名な病院にお願いしても手術できないと言われて、泣く泣く患者さんが帰ってくるが多かったと思います。仕方がないのでアルコールを注入したりしていましたが、3年生存される方は10%以下でした。この現状を毎日見ていると何とかしたいと思い、いろいろ研究を始めたわけです。

**B型肝炎治療 — その現状**

まずはB型肝炎の話からします。政府が1986年に母子間肝炎予防対策を始めました。つまり感染防止のワクチンを打つようになり、このおかげで現在30才以下ではほとんどB型肝炎の人がいなくなりました。これは日本の国の施策として誇るべきものだと思います。そうは言っても、それ以上の年齢の方にキャリアがいるということで、多いのは50才代の方です。今、日本でB型肝炎の方の肝臓がんが減らないのは、患者さんがちょうどがんになる年齢になっているからです。B型肝炎の患者さんを見ると、肝硬変はC型肝炎の半分ほどで、肝臓病の中では12%くらいです。肝硬変はお酒を飲む方が多いで

## B型C型肝炎の自然史



肝障害の自然史

ちに凸凹になって繊維という固い組織で肝臓が取り込まれていき、その部分に肝臓がんができるというのがわかってきました。

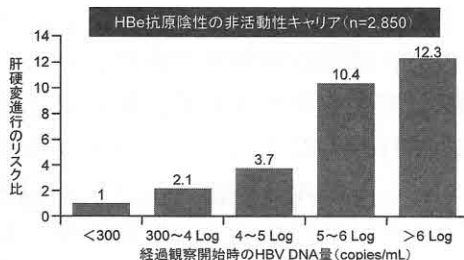
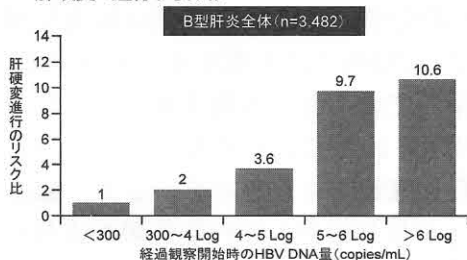
すね。それから脂肪肝の方も多くなっています。肝臓がんになると、圧倒的にC型肝炎が多くなります。B型肝炎は10%です。C型肝炎に比べると、日本はB型肝炎からの肝臓がんは少ないと言えますが、そうは言っても大きな問題ではあります。B型肝炎ウイルスに感染すると、最初は慢性肝炎の状態、肝臓を直接見ても表面はつるつるしていますが、そのう

## B型肝炎治療 — 核酸アナログの時代へ

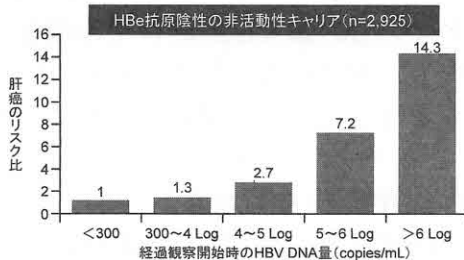
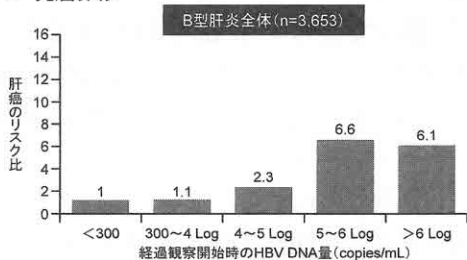
B型肝炎の治療薬は、比較的早く開発されました。インターフェロンも1986年には保険認可されています。最初の頃は4週間しか使えず、そんなに効果も期待できなかったのですが、現在は1年間使えるようになってきました。その他に、飲み薬で抑える核酸アナログ製剤が出ました。ラミブジンが確か1992年から出てきて、その後アデホビル等効果が高く副作用が少ない、又耐性ウイルスができてそれをカバーできる薬ができてきました。薬としては、昔からウルソとか強力ミノファージェンC、小柴胡湯などが有名でして、この病院に来た頃は私もそれを使っていましたが、肝硬変、肝臓がんは防げませんでした。何とかしなければと思っていましたが、現在の飲み薬は大変効果のあるものになりました。ちょっと難しい話になりますが、B型肝炎ウイルスはDNAウイルスで、通常DNAの遺伝情報はRNAに伝えられます。RNAからはたんぱく質を作り出すというサインが出るわけですが、ウイルスはこのRNAを基にしてDNAを作ってウイルスを作るという逆転写というプロセスがあるわけで、B型肝炎ウイルスの特徴的な増え方です。そこで、飲み薬（核酸アナログ）でこの逆転写をブロックして、ここでウイルスを増やすのを防いで沈静化させる構造になっています。この薬ができたことによってB型肝炎から肝硬変になる人が減りました。それではどのような人がB型肝炎から肝硬変、肝臓がんになるかですが、これについては台湾から国を挙げての確かなデータがあります。それによると、ウイルスの量が多ければ多いほど肝硬変、肝臓がんになりやすいのがわかっております。ですから、肝機能が正常でも核酸アナログを飲んできちっとウイルスを抑えましょうということになってきています。

## HBV DNA量と肝硬変への進行・発癌リスク

### ● 肝硬変へ進行するリスク



### ● 発癌リスク



Iloeje UH, et al. Gastroenterology 2006; 130 (3) : 678-686  
Chen CJ, et al. JAMA 2006; 295 (1) : 65-73 より作成

### HBVDNA と発癌

#### B型肝炎治療 — 副作用

薬に対して国も予算をつけて医療費補助を出しております。昔はB型肝炎の患者さんは20才～30才代の人が多かったのですが、今や薬をちゃんと飲んで長生きできるようになったので、長い間（10年以上）薬を飲んでいる人が増えてきました。そうなると問題が起きて、骨粗鬆症が起きることがわかってきました。そもそも、B型肝炎に感染しているだけで骨粗鬆症のリスクが高いのがわかっていて、これは台湾のしっかりとした調査結果で出ております。この他にもリスクがあり、血圧が高くなる、糖尿病も多い、コレステロールの高い人も多い、腎結石が多い、肝硬変も圧倒的に多いということで、B型肝炎ウイルスは、肝臓だけにダメージを与えるのではないということもわかってきています。飲み薬のテノホビルは、腎臓の機能が悪くなるとか骨が弱くなるという副作用があるのが特徴です。腎臓の機能を調べてみたら、年齢が上がるにしたがって、B型肝炎に感染している人のほうが腎臓の機能も悪くなってくることもわかってきました。長く薬を飲むと、このようリスクが出てくるのがわかってきましたので、効果は同じで副作用を抑える薬の研究が進んでいます。テノビルを飲むと、薬そのものが肝臓、消化管でうまく吸収されません。今は吸収される形のTDFと言う形にして飲んでいただいています。テノビルそのものは大変いい薬ではありますが、中のTFVと言う物質が腎臓や骨に悪

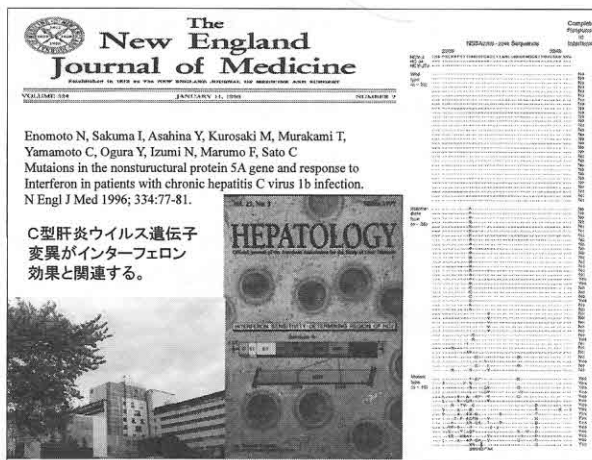
さをするようです。この副作用を抑えるためにTAFと言う薬が2月の終わりか3月には使えるようになります。この薬を飲むと、直接吸収されて肝臓へ入るので副作用の元であるTFVができないのです。ただしこの薬は新薬で最初のうちは2週間しか処方が出せませんので、しばらくは大変かもしれませんが、長い間服用する薬ですので長期的には期待のできる薬になります。実際に日本で試験が行われており、テノホビルからTAFにしてどれくらいよくなったかと言うと、ウイルスが消えてALT、ASTも確実によくなっています。副作用を抑えるだけではなくて、肝臓の中にしっかりと薬が入るので効果がより一層高いことが証明されています。腎臓の機能についても日本人に対してすでに調べられており、長く飲む時にその機能が下がってこないこともわかっており、骨密度も、確実にその数値の下がり方がテノホビルより改善されています。副作用を考えると、早い段階でテノホビルからTAFに変わってくると思います。

### C型肝炎治療 — その歴史

私の医師としての人生を変えたのは、1989年にC型肝炎ウイルスが見つかったことです。1986年にこの病院に赴任した時はまだC型肝炎ウイルスは見つかっていなくて、肝硬変、肝臓がんになるのは自己免疫ではないかとか、酒の飲みすぎではないかなどと様々なことが言われていました。C型肝炎ウイルスが見つかったことによって時代が大きく変わりました。それまでは慢性肝炎が治るなんてことは考えられませんでした。ところがインターフェロン治療を半年間すると、10%～20%の人からウイルスが消えて治るという大変な変化が起きました。これが1992年です。最初は我々医師もびっくりして一生懸命インターフェロン治療を行いました。1995年くらいには当病院でも1年間に200人くらい治療しました。ただし残念だったのは、当初は毎日、その後週3回も注射するので、かなり副作用が強く我慢して打ち続けた方で最終的には20%～30%の方からウイルスが消えましたが、なぜウイルスが消えるかは全くわかっていませんでした。その後いろいろ変化があり、2000年にリバビリンが使えるようになりました。こうなるとペグインターフェロンを週に1回の注射で済むようになり、患者さんは通院も減り副作用も軽くなり、2009年にインターフェロンが効くか効かないかがわかるIL28Bと言う遺伝子が発見され、ペグインターフェロンとリバビリンの効果を増強するテラプレビルと言う薬が2011年に使えるようになりました。2014年には、とうとうインターフェロンなしで治療できるようになったのは皆様ご存知の通りです。ここで爆発的にC型肝炎治療を受ける患者さんが増えてきました。とてもいいことが続いたのですが、やはり副作用の問題は出てきます。1992年にインターフェロン治療を始めて、その結果治る人と治らない人が出たのですが、何が違うか全くわからなかったわけです。その後いろいろ調べてみると、C型肝炎ウイルスも

1種類ではないのがわかり、さらに現在山梨大学にいらっしゃる榎本先生と一緒に外来のC型肝炎の患者さんの血液を、赤血球と血小板に分けて冷凍庫に保存していて、その血液を先生と一緒に研究してその遺伝子を調べました。インターフェロンが効かない人はNS5Aという領域の変異が全くなく、消えた方はNS5Aにたくさんの変異があることがわかってきました。この研究結果を論文にし

て、世界でも最も権威のある内科の雑誌『New England Journal of Medicine』に掲載したら認められました。ここが私の肝臓医としての人生のターニングポイントとなりました。世界では当時無名であった自分たちが調べた患者さんのデータの数字が、世界の主流の研究と認められたわけです。



The New England Journal of Medicine

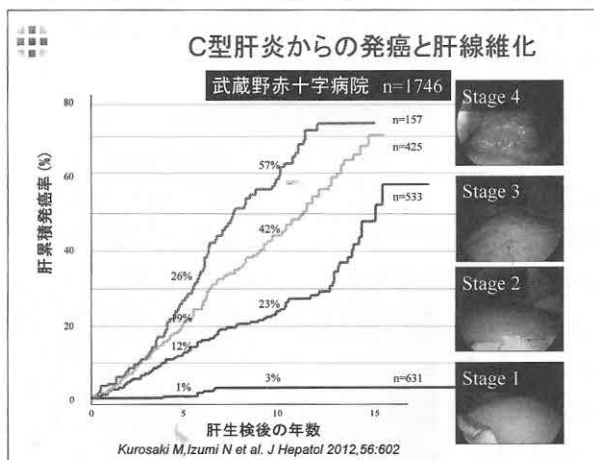
### C型肝炎治療 — 問題点

しかし、現在でもまだまだC型肝炎の患者さん（B型も含め）には、大きな問題が残っています。2000年と2011年に広島大学の田中純子先生によるC型肝炎の患者さんがどれくらいいるかの統計を取られた資料があります。時の経過でだいぶ数が変わってきておりますが、C型肝炎は2000年の時点で170～200万人が2011年には100～150万人となっており、この中には治った患者さんが20～30%います。お亡くなりになった方が38.2万人いるということです。ただし現在でも、受診していない方、受診したけれど肝機能が正常だからもう受診しなくてもいいよと言われている方が30～70万人いて、現在治療を受けている方が24～46万人、潜在的キャリアと言いますが、C型肝炎ウイルスに感染しているけれど自分が感染していると思っていない方が大体30万人くらいいると思われます。その他ピアスとか、入れ墨、タトゥー等で新規に感染する人もまだ3.3万人くらいいるようです。このようなことを積み上げてみるとまだまだ治療をしないといけない患者さんは60～70万人いることとなります。この方々に、いい薬ができてC型肝炎が治るということを知ってもらって治療していただくことが今後の課題になります。治るのが20%ぐらいの時代には、お医者さんも肝機能が正常なら治療する必要がないと言っていたのですが、現在は考え方も大きく変わってきています。また、少し後になると、インターフェロンが効かない人がわかってきて、その人たちには効かないから治療できないと言っていたのですが、この辺の人にも効果がある薬が出

てきているので積極的に治療する時代になりました。

### C型肝炎治療 — がんのリスク

インターフェロンで20%くらいしか治らない時代に、私たちも肝生検で診断は続けています。これでどの程度がんになりやすいかわかります。単なる慢性肝炎からの発がん率は3%、少し進んでくると10年で23%、肝硬変一步手前になると42%、肝硬変の症状はなくても肝硬変と診断されると57%ががんになってしまいます。ですから自覚症状がなくても非常に発がんリスクが高いということがわかってきました。ある患者さんの腹腔鏡の写真を見ていただきます。2000年の時にインターフェロン治療をした方です。治療前はその表面は凸凹で肝硬変に近いくらいの状態でしたが治療がうまくいって、ウイルスが消えて5年経った写真はすべすべになっていて、かなり戻っているのが確認できます。あまり肝硬変が進んでいなければ元に戻るということもわかってきて、C型肝炎ウイルスを殺すということがいかに大事かを我々も再度認識した次第です。また、治療を急ぐのかどうかを当病院の黒崎雅之先生が、データマイニングと言う方法で患者さんを調べてくれました。C型肝炎で5年以内に発がんするリスクは、年齢が60才以上、血小板が15万以下、アルブミンと言う蛋白質が減っている方、ASTが高い方ががんになりやすいという結果が出ています。それぞれを突き合わせると自分は何パーセントがんになりやすいか



肝硬変と発癌率

わかるような表を作ってもらいました。例えば60才の男性でC型肝炎I b型、ウイルス量は6.5で血小板が14.7、アルブミン3.6、AST46、γGTP34の人は、この表で5年以内にがんになる確率は15%です。PEG+リバビリン治療を行うとあなたは72%治りますよと言うようなものを出しました。これで今治療するかどうかの目安になるわけで、このパンフレットを作り全国の先生方にお配りしました。この辺から厚生労働省が注目してくれるようにもなりました。もう一つわかってきたのは、C型肝炎では何才くらいで発がんしやすいかです。結果を言いますと、65才を超えると突然発がんリスクが高くなります。これは朝比奈靖浩先生が武蔵野日赤のデータを使用して調査したもので、『ヘパトロジー』と言う世界でもトップの肝臓専門の医学雑誌に載ったものです。ですから、お父さんの治療は定年まで待っていてはだめですよということにな

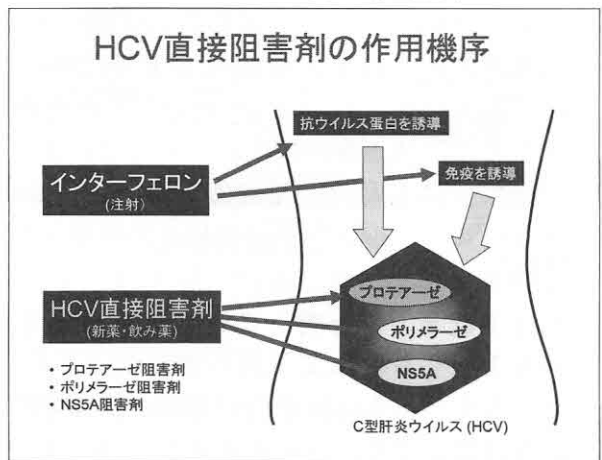


りました。朝比奈先生は、もう一度2013年にALTが40以上又は、腫瘍マーカーALPが6を越えたらがんになりやすいが、インターフェロン治療をしてALTが40以下あるいはALPが6以下に下がったらがんのリスクは下がりますとの論文を、これも『ヘパトロジー』に書いてくださいました。この2つが認められて朝比奈先生は医科歯科大学の教授になりました。

### C型肝炎治療 — 最新の飲み薬による治療へ

C型肝炎についてはその後も進歩が続き、インターフェロンなしに飲み薬だけの治療がどんどん開発されてきました。これには3種類の治療薬があります。つまりプロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、そしてNS5A阻害剤と言われるものです。簡単に何が違うかをご説明しますと、インターフェロンを注射すると、体の抗ウイルス蛋白を誘導したり、免疫を誘導してこれで間接的にウイルスを排除するわけです。抗ウイルス蛋白の誘導のされ方が人それぞれの体質によって違う、つまりIL28Bの研究につながったわけです。ですからインターフェロンのよく効く人は、大変この抗ウイルス蛋白が良く誘導されるのです。一旦抗ウイルス蛋白が誘導されたらどんなウイルスでもやっつけてくれて薬剤耐性の問題は起きませんでした。その後の飲み薬になりますと、ウイルスが増える蛋白にプロテアーゼとかポリメラーゼとかNS5Aがありますが、これに対してブロックする薬ができてきました。こちらは体質によって薬の効き方が違うということはありません。ところが、ウイルス側に薬剤耐性があると効かないという新たな問題が出てきました。最初はプロテアーゼ

1種類で、テプレビルとかシメプレビルとペグインターフェロン併用で治療が始まりました。C型肝炎ウイルスがどのように増えていくのかを研究する際に、人工的に培養できるようになったのが大きな進歩の助けになりました。これは、国立感染症研究所の脇田隆



字先生の功績が大きいと思います。ウイルスが増えるのに必要な

蛋白は、NS3のプロテアーゼ、NS5Bのポリメラーゼと言う酵素、そしてウイルスが粒子を作る時に大事なNS5Aと、3つあります。それでは飲み薬でこの3つのどれかを抑える薬を作ればC型肝炎ウイルスは抑えられるのではないかということになって一気に研究が進みました。つまり医師は、インターフェロンと全く違う治療を考えなくてはならなくなったわけです。これらの飲み薬

HCV 直接阻害剤の作用機序

## DAA処方留意点

- (1)薬の効果の確認 > HCV耐性変異のチェック
- (2)併存疾患
- (3)併用禁忌薬・注意薬

### DAAの留意点

があるので、一緒に持っている病気が何なのかが重要です。三つ目は、ピンポイントでウイルスをやっつける薬ですので、非常に効果が高いのですが、同時に飲むことができない薬がありますので薬の飲み合わせをしっかりとチェックしていただきたいという意味です。

ですから、よく効く薬でも、外来にいらっしゃった患者さんに気軽に誰にでも処方するわけにはいきません。まず、Ⅱ型のC型肝炎のデータを見ていただきたいと思います。12週間ソホスブビルとリバビリンを飲んでの治療は一昨年からできるようになっていますが、腎臓機能の悪い人には使えません。私どもの病院で140人治療して95%の方からウイルスが消えました。また全国の赤十字病院に協力してもらって調べましたが、合計で787人治療して97%消えました。日本人は30%がⅡ型に感染しています。全国の赤十字病院で調べて消えなかったのは13人で、この方たちを調べても主だった特徴はありませんので、消えない理由はわかっていません。

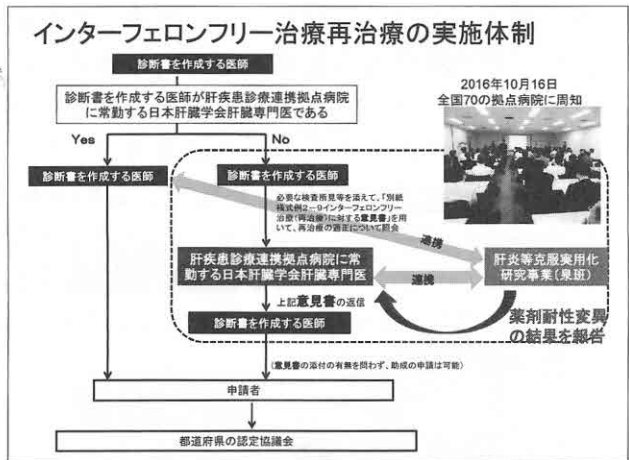
次に、日本人のC型肝炎の70%を占めるⅠ型の例をお話しします。こちらはソホスブビルとレジパスビルの治療が基本ですが、やはり腎臓機能の悪い方は使えません。私どもの病院では274人の方にハーボニーを使いました。最初は1錠8万円と言うことで新聞に出て話題になりましたが、現在は1錠4万5千円くらいまで下がってきています。12週間治療して450万円くらいかかります。日本は医療費の補助が出ますので恵まれています。国は一人にこれだけ出しても、将来を考えると患者本人の幸せはもとより、医療費の削減につながると真剣に考えている結果であると思います。治癒されたのは97.9%と言うことでほとんどの人が治っています。全国の赤十字病院を合計して治らなかったのは7人だけです。これらの方もあまり特徴はないのですが、もともとY93Hと言う薬剤耐性変異があると少し効きにくいということは言えます。ただし、ハーボニーは非常に優れた薬で、このY93Hがある人でもかなりの方は治っています。これだけの効果があるのならば、副作用もほとんどないし、

を服用する注意点として、①薬の効果の確認②併存疾患③併用禁忌薬・注意薬の3点を喚起いたしました。つまり、治療前にC型肝炎ウイルスの薬剤耐性変異を調べてください、効かないウイルスに処方したら耐性ウイルスになって危険ですというのが一つ目です。二つ目は、飲み薬でもすべての人が使えるわけではありません、例えば腎臓の悪い人は使えない薬等

この価格でも決して高くはないと思います。もう一つ出てきた薬がヴィキラックスで、これも素晴らしい薬です。この薬について、薬剤耐性のあるY93Hを持っている方を除いた125人を治療しましたが、100%治っています。全国でも187人でやはり100%治っています。薬剤耐性をちゃんとチェックして、薬の飲み忘れを防ぐため薬剤師さんにチェックまでしてもらった結果です。この他一緒に飲めない薬、例えば血圧の薬でカルシウム拮抗剤はだめですので、主治医の方をお願いしてこの12週間だけ別の薬に変えてもらっています。つまり管理もしっかりすれば完全に100%治る時代になってきました。

C型肝炎治療 — 薬剤耐性

問題は2014年に出たダグラタスビルとアスナプレビルを服用した人です。インターフェロンを使わなくていいとあって、当時市場に広く出回り、患者さんも期待して使われたのですが、この薬は薬剤耐性の影響をもろに受ける薬でした。85%ぐらいの方はウイルスが消えて治るのですが、残りの15%は薬の効かないウイルスになってしまうのです。そこで、治らなかった方の2回目の医療費助成をどうするかという問題を厚生労働省の肝炎戦略会議で検討をして、厚労省から都道府県の拠点病院にいる肝臓専門医に意見書を出してもらうシステムが作られました。主治医の申請と合わせて書類が2枚ないと医療費助成を受けられないので、一部意地悪しているように思われる人もいたのですが、再度失敗して耐性ウイルスができればもう永遠に治らなくなってしまう可能性があるのです。このようなシステムが作られました。各都道府県の肝臓専門医は何をするかというと、肝炎等克服実用化研究事業（泉班）で薬剤に対する耐性をしっかり測ってから都道府県の肝臓専門医に報告して、その先生が判断をして意見書を書くのです。全国の70の拠点病院の先生方に集まってもらって説明会も開きました。現在ダグラタスビルとアスナプレビルで治らなかった537人が解析されていますが、わかってきたのは失敗するとほとんどないウイルスになっているということです。L31とY93と言う遺伝子がNS5A阻害剤に対して非常に強い耐性があることがわかってきました。治療前にはL31は4.7%だったのが失敗したら75.4%、Y93では19.7%だったのが79.6%ということで薬剤耐性が異常に高頻度になります。そして、これまであ



医療費助成システム

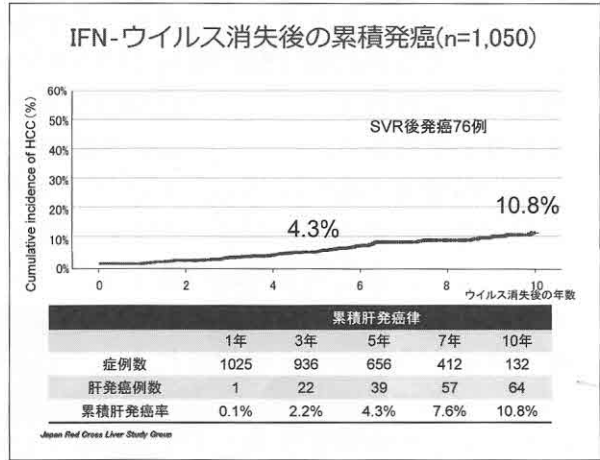
医療費助成システム

まり知られていなかった24、28、30、32番と呼ばれるところの耐性頻度も上がってしまうこともわかってきました。つまりウイルスも何とか生きながらえようとするわけですから、我々研究班で全国の検体を調べて、啓蒙も含めて情報発信もしているわけです。今たくさんの薬が出ているから何とかなると思われるかもしれませんが、そんなことはありません。薬の種類はNS3、NS5A、NS5Bを阻害するたった3種類しかないのです。このうち2種類を飲んで治療しているわけです。ですから先ほどお話しした制度が作られたのであって、単なる飲み薬だから開業医でも簡単に処方できますが、一般の医師、患者さんを含めてこんなに大変な問題が起こるなんて考えている方は少ないのが現状です。全国で薬剤耐性になってしまった方を調べた結果、281人から回答がありました。次のいい薬を待っている方が41%、ハーボニーで治療している方が51%で、これはダグラタスビル、アスナプレビルでだめだったからそれではハーボニーと言う方なのだと思いますが、治癒率については、普通95%が治るはずなのに、この方々は67%にまで落ちてしまっています。怖いのは治っていない残りの3分の1の人たちです。この方々は2回失敗しているわけで、今後が非常に心配です。ほとんどの人が治る時代になると、我々は今後治らない人をどうするかの研究をしなければなりません。世の中の議論は治せる薬ができたのだからどんどん治そうになっていますが、やみくもに誰にでも今の薬を出してはいけないわけです。これからもまだまだいい薬が出てきますので、その時に治らなかつたら困ります。ここで実際に我々が調べているデータを見てください。薬剤耐性変異の数が0個ならハーボニーで100%治っています。ところが1か所以上あるとガクンと下がります。1か所だと50%、2か所だと57%、3か所だと38%で、この6か所あるうちの4か所だと何と0%になってしまいます。ですからハーボニーを使ってもダメなのです。やみくもに使うとハーボニーに対しても耐性になると思います。ですから30、31、32、54、92、93の6か所をまず調べてからハーボニーを使ってくださいと積極的に啓蒙しております。

### C型肝炎治療 — 肝臓がん

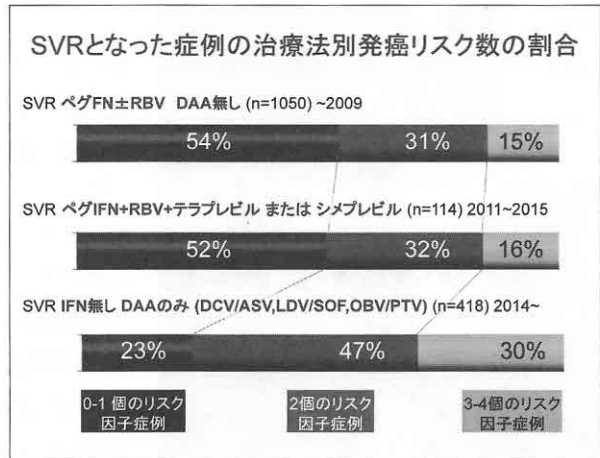
もう一つ気にしていただきたい問題があります。やはり全国の赤十字病院でC型肝炎ウイルスが消えた患者さん1,056人を調べました。ウイルスが消えたらがんにならないと思いたいところですが、そんなことはありません。ウイルスが消えても5年間で4.3%、10年間で10.8%の方ががんになってしまいます。ウイルスが残っていた時よりは大幅に下がってはいるのですが、ウイルスが消えたからと言って安心なさらずに、半年から1年に1度は専門医のところへ行って超音波検査を受けていただきたいのです。ウイルスが消えた後にどのような方ががんになりやすいかを統計的に調べてみると、男性のほうが女性よ

り3倍くらいがんになりやすく、60才以上の方はそれ以下に比べて2.28倍がんになりやすくなります。血小板が少ない人、あるいは線維化が進んでいる人は2.1倍です。また、ウイルスが消えた時にAFPが5.2以上の方はやはり2.1倍がんになりやすくなっています。この4つの因子のうちいくつかあるかによってがんのなりやすさが違ってきます。例えば、肝炎の初期段階や若い時にウイルスが消えたのであればリスクは少ないのですが、お年を召してからようやくウイルスが消えた場合リスクは低くないのでくれぐれも検査は継続してください。インターフェロン単独や、その後のペグインターフェロンとリバビリンの治療でウイルスが消えた方は、そもそもがんのリスクの少ない方でありました。がんのリスクが2つあるいは3つある方は、それぞれ15%、31%いらっしゃいます。ところが飲み薬だけで治る時代になると、がんのリスクは高くてもウイルスが消えるようになりました。治った方でも2つあると30%、3つだと47%になってしまいます。肝硬変に進まないのはいいことなのですが、何度も言いますが、安心して検査は続けていただきたいと思えます。



SVR後の肝発癌

SVR後の肝発癌

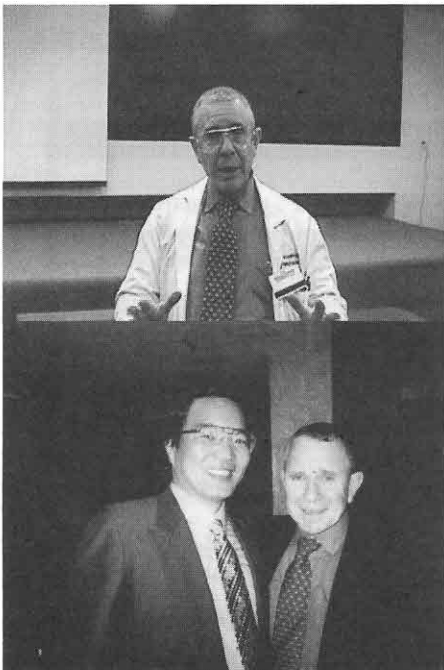


SVR後の肝発癌リスク

### 肝臓がん

最後ががんの話をしたと思います。先ほど申し上げたとおり、私がこの病院に来た当時は外科的な手術しかできませんでした。内科的治療としてはアルコール注入くらいで、今よりはいいものではなかったのです。最初に1995年に、マイクロ波による治療に取り組みました。私が検査で腹腔鏡を使って肝硬変の患者さんの肝臓を見ていたら、偶然小さながんが見えました。これを焼いたらどうだろうと閃いたわけです。ちょうど、外科の先生が手術で患部を切るために使用する道具でマイクロ波の機械があり、これで試しに焼いてみたら、きれ

いにがんがなくなりました。終わってからCTをとったら、手術前には血液が流れているために真っ白に映っていたがんが真っ黒に映っていました。完全に焼け切れたわけで、この時は自分の力でがんを治せたとの思いで本当に感激しました。それから、いろいろ器具を開発してそのうちに、同じ原理ですが、ラジオ波の機械も開発されてきました。マイクロ波の場合は対象となるがんが2センチなのに対して、こちらは3センチと大きく焼けますので、ラジオ波を使い始めると、急に患者さんが集まってくるようになりました。また、若い先生方もたくさん勉強に来られるようになりました。そのような先生でも安全に治療できるように、がんの場所によっては危険を伴うところもありますので、2ステップ法であるとか安全な道具の開発をいたしました。また、1999年に突然マイアミ大学からファクシミリが来て、アメリカで第1例のマイクロ波による治療をFDA（米国食品医薬品局）が認可をしたので、渡米してライブで治療をしてくれないかとの依頼があり、スーツケースいっぱいマイクロ波の機械を詰め込んで渡米しました。空港に着いたら、いきなり大学に連れて行かれて、肝臓移植の患者さんの治療をしましたが、予想より大きながんでしたので必死になって4時間以上かけて焼いて成功しました。

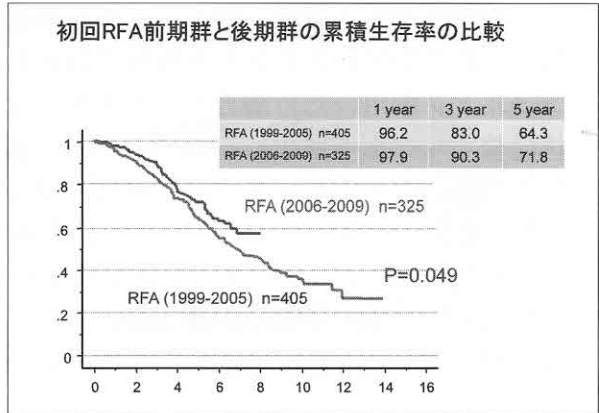


シーフ教授と

私を呼んでくださったのは、マイアミ大学のシーフ教授で米国肝臓学会の会長ですが、お父さんも同じく初代の肝臓学会の会長と聞いています。大変喜んでくださって、その後はマイアミ大学では、肝臓移植の前がんをマイクロ波で焼いて移植をスムーズに行うことを今でも継続しているそうです。その後ラジオ波の治療に移るわけですが、今度は全国から非常に治療の難しい患者さんの紹介が増えてきます。何とか安全に治療するためにいろいろ工夫をして、道具を改良するなどやり方を変えてきました。腹腔鏡の中に超音波の針を入れて刺す道具ですとか、先ほどお話した2ステップ法と言って最初に細い針を刺してから、太い針で焼く方法の開発もしました。そのうちに、治療してもたびたび再発する人と再発しない人がいることに気づいた

ので研究を進めたら、CK19という分子の発現があると再発するということがわかってきました。これは今ウイーン大学に留学されている土谷薫先生が研究して論文を書いてくださったものです。土谷先生は、3月にはこちらに帰っていらっしやいますので、さらに研究に磨きがかかると期待しております。慶応

大学の坂元亨宇先生との共同研究でしたが、若い先生方がこのように活躍してくださると将来大変期待が持てます。安井豊先生も肝臓の細胞を染めての肝がん研究において、国際肝がん学会で昨年賞を貰っています。また、ラジオ波での効果判定を行うと、CTを事前に撮っても、どうしても呼吸等でずれてしまいうまくいかない場合があります。困っていましたが、コンピューターで位置合わせができる道具が開発されたので早速導入しました。また、単純なCT画像だけでは本当にがんが全部焼けているのか判別できない場合があったので、2枚のCT画像をコンピューターで加工し、3次元画像にして焼けているところに色をつけて、はっきりと治療効果がわかるソフトの使用も行っています。さらに、もう少し大きながんに対しては、その間に電流が流れるようになっている3本の針を使う方法も行っており、1回で4～



RFA後の生存率の向上

5センチのがんも治療できるようになりました。その他に、危険な場所にあるがんも、3次元画像にして安全な治療方法を検討できるようになりました。実際に肝臓の表面のがんで、胃に近く針を直接刺すと胃に穴が開く危険性があったため、画像を見て検討したところ腹腔鏡で肝臓の裏側から肝臓を持ち上げてラジオ波で治療を行ったこともあります。ですから1999年から2005年に比べて2006年以降のほうが5年生存率は上がっています。

最後に

最近は、いろいろ公的な仕事も仰せつかるようになりました。2010年には厚生労働省の肝炎戦略会議の委員になり、全国の肝炎対策の指針作りをしました。同じく2010年には東京都のウイルス肝炎の協議会委員も仰せつかっており、武蔵野日赤が虎の門病院とともに、東京都の肝炎対策の拠点病院に選ばれております。厚生労働省の研究班も、2008年からデータマイニング法でC型肝炎からがんになる確率を出しました。2011年から全国の赤十字病院でC型肝炎の治療の体制づくりをして、2014年からは診療指針を作って受け入れをするという研究班にも入っています。最初は3人で始めた消化器内科がどんどん大きくなって若い先生が集まって、皆さん一生懸命研究してくれました。2か月でも3か月でもいいからぜひ勉強したいという非常に熱意ある先生もたくさんいらっしゃいます。ここまで私がやってこられて非常に幸せだと思っています。これからは院長と言う立場で、肝臓に専念するわけにもいきませんので、

病院全体の運営、多摩地区の基幹病院としての地域貢献などを残った人生で取り組んでいきたいと思えます。本日はご清聴ありがとうございました。



講演後、会場より多くの質問が寄せられ、泉先生から時間いっぱいお答えをいただきました。ありがとうございました。

**\*舌炎はウイルスやハーボニーと関連がありますか**

**Q:** C型慢性肝炎でF1と言われています。唾液の分泌が少なくなり、またレンドルミン服用のため溝舌炎で舌が痛くなっております。この8月でウイルス排除後3年になりますが、ガスロンON錠とフラビタンも3年服用中止です。時々痛みがひどくなりますが、口腔外科の診察を受けたほうがいいでしょうか。(68才女性 C型肝炎 ハーボニーによりウイルス排除)

**A:** 舌の炎症までは私ではよくわかりませんが、ウイルスが消えて3年も経っているのです。ウイルスの影響とかハーボニーの影響ではないと思えます。この方の場合には口腔外科での診察をお勧めします。

**\*ウイルスが消えた後に必要な検査と検査間隔について**

**Q:** ①発がんリスクの高い場合の検査内容とその期間の基準②コレステロール値の変化はどのように考えるか。以上2つについて教えてください。(61才男性 C型肝炎 ウイルス排除済)

**A:** 確かに年齢から見ると発がん率は高い方になります。もともとの線維化がどれくらいであったかがポイントになり、血小板の値が12万以下に下がっていた場合には発がんリスクが高いので、少なくとも半年に一度は超音波の検査をしてください。それでも心配なら年に一度は造影剤を入れたCTスキャンの検査をお勧めします。確かに、C型肝炎ウイルスが消えるとコレステロールが上がってくる方が多くなっています。コレステロールの膜の中でC型肝炎ウイルスが増えるのが影響しているかと思えます。その場合にはコレステロールを下げる薬を飲むようにします。

**\*強皮症の人が飲んでも大丈夫なC型新薬は？**

**Q:** 現在、飲み薬による治療を受けるために経過観察中です。10才の時から自分の手が強皮症（手にレイノー現象があるが内臓に異常はない）の疑いがあり1か月後に検査の予定です。強皮症の人で、飲み薬の治療薬は何がよいのでしょうか。なお、ウイルス量は4.5位で、繊維化はしていないとのこと（70才女性 C型肝炎 II型 39才の時に輸血で感染）

**A:** 経過観察してお待ちになる必要はありません。ウイルスはII型ですので、ハーボニーもいずれ使えるようになるでしょうが、これ以上いい薬が今後出な



だと思います。ⅡB型の場合はハーボニーしかないのですが、ⅡAだとヴィキラックスも使用できます。後は一緒に飲んでいる薬が問題になります。強皮症の場合にはその薬によって使えないものもあるので薬のチェックが必要です。ぜひ専門医で飲み合わせを調べていただいて治療をお勧めいたします。発がん率を下げるためにも早い治療を考えてください。

**\*ウイルスが消えると血小板は正常値に戻りますか**

**Q:** ALT、ASTは10台となったが血小板は10万ぐらいで正常値ではありません。血小板はいずれ正常値になるのでしょうか。（63才男性 C型肝炎 昨年5月にハーボニーによりウイルス排除）

**A:** ウイルスが消える前から血小板の少ない方は、ウイルスが消えたからと言ってそんなに早く血小板は増えていきません。線維がとけるのに5年以上かかりますので時間がかかるとおっしゃってください。発がんリスクはありますので、何度も言いますが早期発見のために検査だけは続けてください。

**\*大病院から地域の病院へ移る際の注意点を教えてください**

**Q:** 泉先生とチームの方々のお蔭でSVRを得ました。発がんの早期発見も含めて経過観察中です。5年経過を契機に他の病院へ移されるという話があり不安です。レベルが違う病院にかかる際の本人の心得、注意点、受けるべき検査とその結果の考え方等教えてください。先方で受けられない検査は日赤で受けることは可能でしょうか。（68才女性 C型肝炎 ウイルス排除済み）

**A:** おっしゃる通りで5年経てば発がん率は下がりますが、決して0にはなりません。できたら主治医に腫瘍マーカーのAFPの検査をお願いするのがいいと思います。それから年に1回ぐらいは専門医のところへ行って超音波やCTスキャンの検査をなさってください。ウイルスが消えて5年以上経てばそう細かく診る必要はなくなるので、ご近所の先生に診ていただいて必要があれば専門医を紹介してもらおうのがいいと思います。

**\*強ミノの効果について**

**Q:** 強力ミノファージェンCの注射を週2回、1回に40mlを30年近くしていますが、効果はあるのでしょうか。（75才女性 C型肝炎、肝硬変）

**A:** もちろん強力ミノファージェンCの効果はあります。ただし、肝硬変の程度によっては健康保険でハーボニーの治療ができます。一度ハーボニーによる治療ができるかどうか調べてもらおうのがいいと思います。

**\*ダグラタスビル、アスナプレビルで治りませんでした、今後は不安です**

**Q:** ウイルス駆除にインターフェロン治療を過去3回挑戦。最近ダクルインザ、

スンペプラ治療もしましたが失敗しました。2013年に肝がんをがんセンターで切除してしばらく再発はなかったのですが、最近造影剤に染まる部分があり経過観察中です。血糖値も高くインシュリンを打っています。今後の先行きの見通しがつかず不安です。（73才女性 C型肝炎、肝硬変）

A：大変重要な質問です。先ほど申しましたようにダグラタスビル、アスナプレビルによる治療でうまく行かなかった後に、むやみにハーボニーによる治療をしてしまうと、治らなかった場合困ったことになります。順調に行けば、今年中に強い耐性に対しても効く薬が使えるようになるかもしれません。もう少しお待ちになるのがいいと思います。それまでは肝臓がんがあったら早期に見つけて治療することが大切です。

#### \* TLLIを調べる方法がありますか

Q：遺伝子 TLLI が肝臓がんの発生に関係しているとのことですが、TLLI が自分の中にあるのかを調べる手段はあるのでしょうか。たとえその遺伝子があったとわかって肝臓がんの発生を抑える手段はあるのでしょうか。（67才女性 肝硬変、治療によりウイルス排除）

A：先ほど説明した遺伝子検査は、C型肝炎ウイルスが消えていない時にその遺伝子を持っているとがんになりやすいと言うものです。確か2～3日前の新聞でウイルスが消えた後のがんになりやすいリスクを見分ける遺伝子がわかったとの報道がありました。ただしこの場合、がんになりやすいリスクはせいぜい3倍くらいの差です。IL28Bの場合は、インターフェロンが効くかどうかは29倍もの数字になっています。これくらい違うと遺伝子検査をして調べる意義もありますが、そんなに大きな違いはないと思っています。ましてやウイルスが消えていない時のデータですから、消えた方にとってどれくらいの意味があるのかはわかりませんので、通常の検査で大丈夫だと思います。

#### \* B型肝炎ウイルスを排除する新薬の開発目途は立っていますか

Q：TDFからTAFに変わる時は、誰もが最初の1年間は2週間しか薬を貰えないのでしょうか。つまり1年経てば3か月分いただけるのでしょうか。また、B型肝炎ウイルスを排除できる薬の目途は立っているのでしょうか。（58才男性 B型慢性肝炎）

A：現在は厚生労働省の基準で2週間しか出せないのです。1年間安全が確認されたら多分長期処方できるようになります。ただし問題なのは、B型肝炎はいまだにウイルスを完全に排除する薬がないということです。世界中の多くの優秀な研究者が研究していますが、今でも目途は立っていません。ですから、いい薬ができるまでは、何しろ今の薬でウイルスを抑えていくことが重要になってきます。

**\* B型の無症候性キャリアですが核酸アナログを飲んだほうがいいですか**

**Q:** HBs 抗原 445.29、HBV DNA 定量 3.8、GOT18、GPT12 です。20年くらいこのような数値が続き、血液検査、腹部エコーのみで観察中です。今の状態で薬を飲む必要はありますか。（47才女性 B型肝炎 無症候性キャリア）

**A:** この方の場合には極めて微妙なところですが、B型肝炎の無症候性キャリアで肝炎を起こさずに一生を過ごせる方が90%いると、今まで思われてきたのですが、どうも年齢とともにそうでもないとわかってきています。20%ぐらいは慢性肝炎になるのではないかと考えられます。この患者さんのウイルス量が3.8は本当に微妙なところですが、AST、ALTは正常値ですので医師としても迷うところで、後はMRIで肝臓の硬さを測れますので、その検査を試みる方法もあります。いずれにせよ専門医の元でもう一度調べたほうがいいかもしれません。

**\* 膝の関節症とB型肝炎の関連は？**

**Q:** B型肝炎ウイルスに感染していると骨粗鬆症が発生するとのお話でしたが、私は今、膝関節変形症で治療しています。人工骨を勧められています。バラクルードを飲んでいますが、改善する方法はありますか。（73才女性 B型肝炎）

**A:** 膝の関節症はB型肝炎とは関係ないと思いますし、骨粗鬆症は、普通膝に影響はしないと思います。ですからバラクルードを飲んでから膝の手術ができないということはありません。別の問題と考えて、必要なら手術を受けていいと思います。その間もバラクルードは切らさずきちんと飲んでいけばウイルスは抑えられます。

**\* TAFへの切り替えタイミングについて**

**Q:** テノゼットを服用中で、腎臓には現在のところ異常はありません。TAFへの切り替えを勧められています。2週間ごとに通院するのは仕事や家庭の事情で難しいのが現状です。1年ほど待っても大丈夫でしょうか。（66才女性 B型肝炎 肝硬変）

**A:** テノゼットもTAFも効果は変わらないので今骨粗鬆症でなければ1年くらい待っても構わないと思います。2週間おきの通院は確かに大変ですし、例外的に処方することもできませんので、お待ちいただいても大丈夫でしょう。

以上

武蔵野赤十字病院 肝疾患相談センター

電話 **0422-32-3135** (直通) 月～金 **9:30 ~ 16:00**

\* 肝疾患相談センターでは、肝臓に関する電話相談を行っています。お気軽にご相談ください。

## 定例総会を開催します

下記の要領により、第32回定例総会を開きます。前年度の振り返りと、これから1年間の活動方針や役員を決める大切な会議です。多くの会員のご出席をお願いいたします。

日 時：4月23日（日） 午後1時半～2時半（1時開場）

会 場：前原暫定集会施設B室（連雀通り、小金井市商工会館隣）

◆欠席の方は、必ず同封ハガキにて「委任状」の提出をお願いします  
(4月15日締切)

### <新年交流会を開催> 皆さんで新春を祝いました

1月14日に萌え木ホールで新年会を開きました。彩豊かなお正月らしさいっぱいのお弁当を楽しんだ後は、談話室に切り替え、思い思いに近況報告。約3分の1の参加者から、C型肝炎新薬を服用した結果ウイルスが消えたという報告がありました。「暗い40代～60代を過ごしたけれど、新薬のおかげで30代の元気を取り戻した、これからが青春！」と明るく話される女性に、みんなが笑顔。また脂肪肝による肝硬変を治療中の男性には、その前向きな闘病を応援する声が聞かれました。

### 今年度の国会要請行動

昨年度の3項目を掲げた国会請願は、衆参両院で採択をされ、これを受けて厚労省は、B型肝炎ウイルス排除薬剤の研究開発の促進、ウイルス検診と陽性者フォローの促進、肝硬変・肝がん患者の治療薬・治療法の研究開発の促進、肝硬変・肝がん患者の医療費助成制度づくりの検討を進めています。与党で結成された肝炎対策推進議員連盟からは、その推進と支援をいただける状況です。

そこで、日本肝臓病患者団体協議会は、昨年度採択された請願項目、特に「肝硬変・肝がん患者の医療費助成制度づくりの早期実現」に向けて、署名活動の代わりに関係部署に対して特段の要請活動（厚労省・議員連盟への要請活動や院内決起集会など）をする方針です。各地域患者会に、院内決起集会への参加と行動募金の要請が届いています。

(川田義広)