

東京 肝臓のひろば

平成 28 年(2016 年)6 月号 第 212 号

特定非営利活動法人 東京肝臓友の会

〒161-0033 東京都新宿区下落合3-14-26-1001
電話 (03) 5982-2150 振替 00120-6-40564
FAX (03) 5982-2151 口座名 東京肝臓友の会
<http://www.tokankai.com>



旧グラバー邸 — 長崎県南山手・港町 — きり絵・佐藤廣士さん

平成28年4月から肝臓機能障害等の 身体障害者手帳の認定基準が変わりました

日肝協は肝臓機能障害の認定基準について、平成22年度の制度創設直後より「認定基準が厳しすぎるので緩和してほしい」と要望してまいりました。そして昨年ついに認定基準等の見直しが検討され、平成28年4月から身体障害者手帳の認定基準が改正されることになりました。

見直しの概要は以下のとおりです。わかりやすく簡略化しています。詳しくは電話してください。
(東京肝臓友の会 電話相談 03-5982-2150 火～土曜日 10:00～16:00)

【認定対象の拡大】

○チャイルド・ピュー分類C ↓
分類Bに拡大

国際的な肝臓機能障害の重症度分類である Child-Pugh 分類の3段階(A・B・C)のうち、これまで認定基準の対象とされていた分類C(10点以上)に加えて、分類B(7点以上)を対象とする。

【1級・2級の要件の緩和】

○日常生活の制限にかかる指標の見直し

血清アルブミン値、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン値のうち1項目以上が3点 ↓ 肝性脳症、腹水、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン値のうち肝性脳症又は腹水の項目を含む3項目以上が2点以上が3か月

【再認定の導入】

○1年以上5年以内に再認定(チャイルド・ピュー分類Bの場合)

**肝硬変の方、
自分が該当する
かどうか、
主治医に尋ねて
みましょう!!**

今号の表紙絵……(再掲載)

旧グラバー邸

—長崎県南山手・港町—

1858(安政5)年、日米修好通商条約で日本国は開国になり、函館、新潟、神奈川、兵庫、長崎の5港が開港。長崎では大浦海岸を埋め立て、外国人居留地が作られた。

大浦天主堂からグラバー園にかけて、長崎港が眼下に広がり緑が美しく、今では数多くの西洋館が移築され保存されている。

その中でも特に旧グラバー邸は重要文化財に指定され、現存する最古の西洋館として人気を集めている。(1863年築)複雑な平面形の平屋建てで、多角形、建物のまわりはレース状の透かし模様で飾られたアーチのベランダになっている。

(きり絵と文 佐藤廣士)

●もくじ

身障者手帳認定基準緩和…………… 2

講演1

「B型C型慢性肝炎、
新しい治療の効果と今後の展望」…3

国立国際医療センター 国府台病院肝炎・免疫研究センター長 溝上雅史 先生

講演2

「肝硬変の予防と最新治療について」…20

都立駒込病院肝臓内科部長 木村公則 先生

PBC・AIH・PSC通信…………… 36

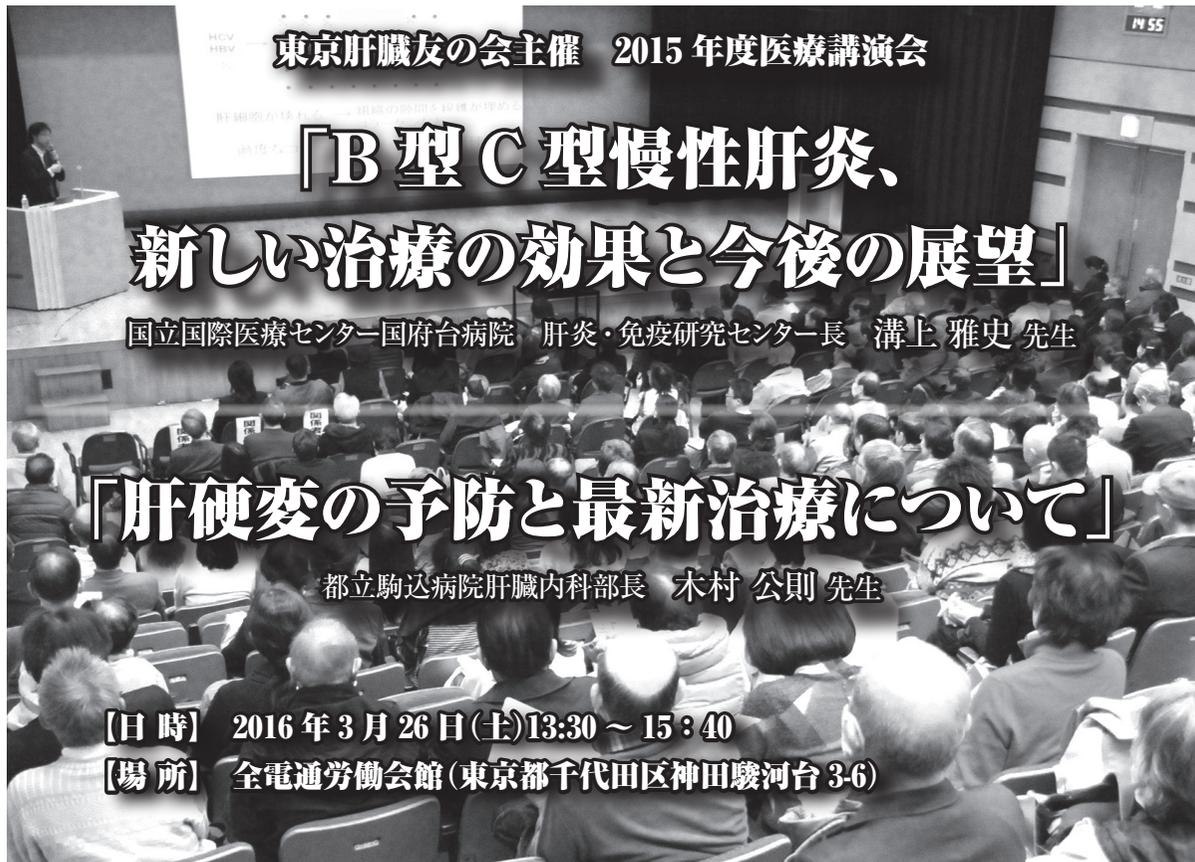
ジコメン・メディカル(医療情報)No.33…………… 37

ジコメン シンヤク あれこれ…………… 38

東京肝臓友の会 活動日誌 …………… 39

情報BOX …………… 39

患者会からの行事案内



東京肝臓友の会主催 2015 年度医療講演会

「B型C型慢性肝炎、 新しい治療の効果と今後の展望」

国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター長 溝上 雅史 先生

「肝硬変の予防と最新治療について」

都立駒込病院肝臓内科部長 木村 公則 先生

【日時】 2016年3月26日(土)13:30～15:40

【場所】 全電通労働会館(東京都千代田区神田駿河台3-6)

「B型C型慢性肝炎、 新しい治療の効果と今後の展望」

国立国際医療センター国府台病院

肝炎・免疫研究センター長

溝上 雅史 先生



に名古屋市立大学医学部の教授、
2008年から国立国際医療研究
センター肝炎・免疫センターのセ
ンター長として、皆さんもよく存
じのようにご活躍でございます。

では早速、溝上先生、よろしくお
願いたします。(拍手)

溝上 本日はこのような機会を与
えていただきまして、ありがとうございます。
2カ月ぐらい前にこのお話があ
りまして喜んでお引き受けしたの
ですが、高校の後輩が本日退官記念
パーティーということで、2時半には
抜けさせていただくことをご了承
ください。そこで、私の代わりに、
後半は肝臓学会若手のホープであ
ります木村先生に急遽、お話をいた
だきますので、ご了承いただければ
と思います。よろしくお願いた
します。

司会(米澤) 本日、司会を務めさせ
ていただきます東京肝臓友の会事
務局長の米澤敦子と申します。ど
うぞよろしくお願いたします。
(拍手)
では、早速1つ目の講演に移ら
せていただきます。「B型C型慢
性肝炎、新しい治療の効果と今後
の展望」。講師の溝上雅史先生は、
1976年に名古屋市立大学医学
部をご卒業になり、1989年、イ
ギリスのキングス・カレッジ・ホ
スピタルに留学され、2000年

最初、米澤さんからはC型肝炎の
話というはずだったので、いつ

の間にか「B型C型慢性肝炎と、新しい治療の効果と今後の展望」と話が大きくなりまして、ちよつと戸惑つておりますが、時間もありませんので先に進めさせていただきます。

これはPubMed(パブメド)といまして、医学論文が載っているアメリカのデータベースです。(図1) C型肝炎は1988年頃に見つかったのですが、その前にウイルスとして変なものとわかつていました。現在は1カ月で200報ぐらゐというものすごい勢いで英語の論文が出版されます。

B型肝炎は1966年頃に見つかり、ものすごい勢いで論文が増えています。これも同じように年間200~300の論文が出ている状況です。この中から「新しい治療の効果と今後の展望」という最新の情報を引っぱり出すのはものすごく大変ですが、現在の治療はこの1~2年で急激に進みましたので、そのことと、今後どうなっていくのか、そのためにはどういう問題があるのかについてお話ししたいと思います。

1. C型肝炎

(1) テラプレビル

(プロテアーゼ阻害剤第1世代)

ご存じのように、日本では1992年にインターフェロンが世界で最初に保険採用になり、その結果、半数ぐらゐが治る様になりました。しかし副作用の問題や、効果の無い人効や、お金の問題などで、今から5年前の2011年には、実際は4割しか効きませんでした。現実にはその程度でした。

これがなぜ、ここ数年で急激に新しい薬が次々に出たかといいますと、国立感染症研究所副所長の脇田先生、彼は名古屋大学の出身で、私は隣の名古屋市立大学と一緒に研究をやっていたものですからよく知っています。2005年に彼と出した論文が、現在1,733回も世界のほかの論文に引用されている超有名な論文でございます。(図2)もしC型肝炎が完全に治るようになれば、ハーボニーを発見した人、C型肝炎ウイルスを発見した人、それからこの論文を書いた彼の

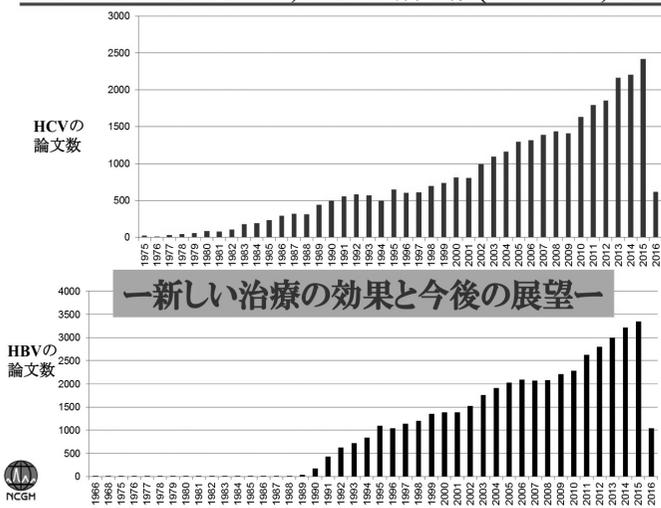
3人はノーベル賞候補になるぐらい、すごい論文です。なぜならば、それまでは、C型肝炎ウイルスの研究でウイルスを増やすためには、一度チンパンジーに打ち込まないといけなかったのです。それで世界中でチンパンジーの争奪戦が起こりまして、当時、日本にも約30頭のチンパンジーが輸入されました。ところがチンパンジーは人間のいとこ(cousin)と考え

スが自由自在に増やせるようになりました。その結果、エイズ用に作られた抗ウイルス薬が山ほどありまして、で、ウイルスを入れた試験管に各種の薬を別々に入れて、どの薬が一番HCVを減らすかを一発でわかるようにしました。

それからもう一つ、C型肝炎ウイルスそのものが、どういう構造をし

て殺すわけにはいきません。実験後は一生面倒を見ないといけないものです。それで今では、熊本の宇城市の「京都大学野生物物研究センター 熊本サンクチュアリ」というところがチンパンジーの養老院になっている状況です。おむつをしたチンパンジーがいる状態になっています。それが、脇田先生のおかげで、試験管でC型肝炎ウイル

PubMedにおけるHBV, HCVの論文数(~Mar 25, 2016)



なぜ急に新規抗HCV薬が続々と出てきたか？

Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome

Takaji Wakita^{1,7}, Thomas Pietschmann^{2,7}, Takanobu Kato^{1,3,4}, Tomoko Date¹, Michiko Miyamoto¹, Ziliang Zhao¹, Krishna Murthy⁵, Anja Habermann⁶, Hans-Georg Kräusslich⁶, Masashi Mizokami³, Ralf Bartenschlager^{2,7}, and T Jake Liang⁴



(引用数14,436)
(As of Mar 25, 2016)

(Wakita T et al, Nat Med, 2005)
(引用数 1,733)



C型肝炎ウイルスが試験管内で増殖可能

新規抗HCV薬スクリーニング可能

→ 新規薬剤の開発

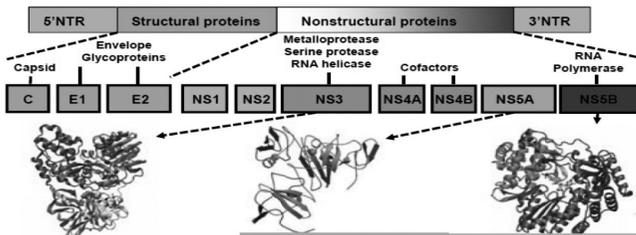
C型肝炎ウイルスそのものの解析可能

→ 構造と薬剤耐性株の解析可能

図 2



HCV遺伝子、タンパク、機能 ⇒ 新薬



Protease Inhibitors

Telaprevir
Boceprevir

第一世代

AS1-450
MK-5172
Sovaprevir
ACH-2684



ペグインターフェロン
+
リバビリン

治療効果↑
IFNの治療期間↓
副作用↓

(Schinazi R et al, Liver Int 2014)

図 3



新規薬剤に対する耐性株はその後の薬を効かなくする

	V36A/M	T54A	V55A	Q80R/K	R155K/T/Q	A156S	A156V/T	D168A/V/T/H	V170A
Telaprevir (linear)									
Boceprevir (linear)									
SCH590518 (linear)									
BILN-2061 (macrocylic)									
ITMN191 (macrocylic)									
MK7009 (macrocylic)									
TMC43530 (macrocylic)									
BI-201335 (linear)									
MK5172 (macrocylic)									
GS-9256 (macrocylic)									
ABT 450 (macrocylic)									
BMS-791325 (macrocylic)									

安易な新規薬剤の乱用はその後の薬を効かなくする

(Halfon P et al, J Hepatol 2011)

図 4



ていて、どういうタンパクがどの様な働きがあり、どこをターゲットにした薬を使えばいいかがわかったわけです。
これが2014年に出た有名な論文でございます。(図3) C型肝炎ウイルスの遺伝子配列が、こういう形、そこから10個のタンパクができ、ヘリケースという機能を持つN

S3とNS5AとNS5Bという部位が抗ウイルス剤の標的として探しだされ、その構造が決定され、図3中段の模式図、それに当てはまる薬がものすごい勢いで作られていき、2012年の時点で既にこれだけ出ていました。今から4年前のことです。
最初に出たのが、NS3をターゲット

ットにしたテラプレビルという薬です。それにインターフェロンとリバビリンという今までの薬を併用することによって、治療効果が4割から7割に上がりました。つまり1年間インターフェロンを使わなければいけなかったのが、半年で良くなって、副作用が減り、これでC型肝炎治療のめどがつきそうな

薬が出てきたわけです。これは治療期間を短くして治療効果を高めるといって、夢みたくない薬でした。
こうして皆で良かった、良かったと言っているときに、2013年のヨーロッパ肝臓学会で、「臨床試験データでは副作用が10%と言っているが、実際に市販されて使用したら、5割の副作用が出るではない

か。こんな話があるか」とサマライズして大きな波紋を呼びました。

つまりこれの意味するところは、薬の治験は、一番いい条件で行うものだという事です。非常に良い条件下で治験がなされているから、実際に使われる結果は、それ以下であるということ。実際市販されて使用するときは、そのことを医者も知らなければいけませんし、患者さんも理解しないといけません。

もう一つの問題があります。NS3という領域に向けたいろいろな薬ができたのですが、155番というアミノ酸が1つ変化すると、あとから出てくるほかの薬も効かなくなってしまうということがわかりました。(図4)なぜなら、ねらっている標的は同じです。効いているところが少し違うだけです。結果としてほかの薬も効かなくなるわけです。だから新しい薬は慎重に使わないといけません。ただ単に「新しいのが出たからやりましょう」と言われても、必ずしもいいわけではありません。患者さん自身もちゃんと勉強して、それを理解する必要がありますということ。このテラプレビルのおかげで本

当にいろいろなことがわかりました。ネズミに人間の肝臓を移植して、HCVの患者さんの血液を入れ、HCVを感染させ、テラプレビルで治療したら、よく効いて2週間後にはほとんどHCV RNAは検出感度以下になりましたが、その後10週後にはまた増えてきました。治療前のウイルスは、99.9%がテラプレビルの効く野生株で、0.1%しか耐性はありませんでした。ところが治療終了直前になると反対に、もとの野生株が0.3%で、99.7%は耐性株(薬が効かない株)になっていました。さらに薬をやめた6週後には、野生株が99%、耐性株は1%と元に戻りました。つまり治療に併せていろいろ株が変わっていくので分かったわけです。

一方、テラプレビル耐性の株をまずマウスに打ち込んでおいてテラプレビルで治療しても、その間は全然効きません。しかしそのあとの4週間、今度はインターフェロンをやりましたところ、テラプレビル耐性は消えました。つまり、耐性株はできてははやいですから、インターフェロンでも十分つぶせます。だから耐性株にはインターフェロ

ンが効くと言えるわけです。

したがって、C型肝炎ウイルスを持つAさんの血液を入れたマウスの場合、インターフェロンだけでは100分の1しか下がらなかったのですが、インターフェロンと経口剤を組み合わせると非常に効いた理由はここにありました。野生株はインターフェロンで100分の1しか下がらなくても、耐性株は増殖が弱くて十分にインターフェロンが効くからです。したがって、テラプレビルはインターフェロンと併用しないと効かない。ミックスしていわゆるカクテル療法にしないと効かない理由がこのためです。(図5)

抗ウイルス療法のカクテル療法というのは、エイズの治療をしている時にその概念が確立しました。1981年にエイズが見つかり、83年にはそのエイズウイルスが見つかりました。見つけたMontagnierという人は、2008年にノーベル賞をもらいました。1985年、満谷先生が最初にHIVの抗ウイルス薬AZTを作りました。AZTのあと、ddI、ddCという薬を作られました。それをまねて世

界中のいろいろな会社がある。いい勢いで薬を出しました。だけれども、それはすぐ耐性が出来て少し延命するぐらいで、治ることはありませんでした。

ところが1995年に、Daviesがカクテル療法というものを確立しました。彼は台湾系のアメリカ人で今は台湾にいます。いろいろな薬をミックスして違うところに各々の違う薬をいっぺんに投与方法です。だからカクテル療法と通称されます。その結果、現在、エイズでは薬をちゃんと飲んでおられて患者さんはお亡くなりになる方はごさいません。ほかの糖尿病や高血圧や脳溢血で亡くなる方は見えますけれども、エイズそのもので亡くなることはなくなりました。20年前、30年前、エイズで人類が減びると言われました。今、エイズウイルスについてはまだ完全に治すことはできませんが、このような方法によって、少なくとも死ななくなりました。

こういう背景から種々のウイルスに対する抗ウイルス療法はカクテル療法が大原則になっているわけです。

編集人・東京肝臓友の会 ○三(五九八二)二二五〇 〒161-0033 東京都新宿区下落合三ー一四ー二六ー一〇〇一
発行人・障害者団体定期刊行物協会 ○三(六二七七)九六一一 〒157-0072 東京都世田谷区祖師谷三ー一ー一七ー一〇二一

同病者による面談相談

☆新薬のこと、治療のこと なんでも お気軽にご相談ください☆

日時:6月30日(木)・7月30日(土)・8月30日(火) 13時30分~16時30分(1人1時間)

場所:東京都障害者福祉会館1階 相談室

相談料:無料(予約制)

対象:東京都在住、在勤の方優先

相談員:米澤敦子(東京肝臓友の会事務局長)

主催:東京都

申込方法

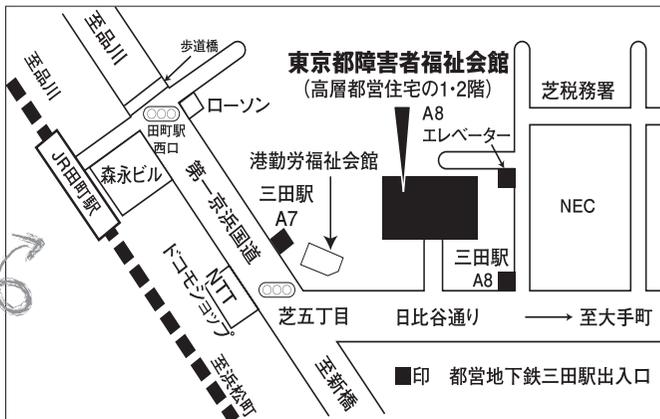
電話でお申し込みください。

【申込先】

都障害者福祉会館相談係
〒108-0014 港区芝5-18-2
電話 03(3455)6321

【交通案内】

- ◆ JR「田町駅」西口徒歩5分
- ◆ 都営三田線「三田駅」出口A8 徒歩1分
- ◆ 都営浅草線「三田駅」出口A7 徒歩1分



医療講演会と相談会のお知らせ

日時: 9月4日(日) 講演 13:30 ~ 14:00
相談会 14:00 ~ 16:30

場所: 全電通労働会館 会議室 (40名)

要申込
先着
40名

講演 「B型肝炎の治療について」

講師 四柳 宏 先生

東京大学医学部附属病院感染症内科

相談会 四柳 宏 先生

奥新 和也 先生

東京大学医学部附属病院消化器内科

山田 典栄 先生

医療法人社団 静山会 清川病院

◆要申込 東京肝臓友の会
電話 03-5982-2150 (火~土 10:00~16:00)
FAX 03-5982-2151

主催 公益財団法人 宮川庚子記念研究財団



本会報掲載の記事を転載する場合はご連絡ください。

頒布価格500円(会費に含まれている)