

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)

肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する  
治療法の確立に関する研究

平成14年～16年度

総合研究報告書  
(1/2)

主任研究者

八橋 弘

# 目 次

## I. 総合研究報告

### 1. 八橋 弘

肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究……………1

### 2. 八橋 弘

本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型B型(genotypeA)肝炎とE型肝炎の発生状況に関する研究……………34

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

分冊(2/2)参照

## III. 研究成果の刊行物・別刷

分冊(2/2)参照

肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究

主任研究者 八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長

**研究要旨** 本研究班では、C型慢性肝炎、B型慢性肝炎に対する各種治療方法の問題点、治療困難例の実態を明らかにした上で、難治例に対しては新たな治療法を開発して、Evidence-based Medicine (EBM)に基づいたウイルス肝炎の治療法を確立、体系化することを目標とする。本研究班の解析手法の特徴は、全国27施設からなる国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設においてProspectiveに症例を登録し、データ収集型、仮設検証型解析に加えて知識生成型解析システム：データマイニングを駆使して分析をおこなう点である。

C型慢性肝炎に対するIFN治療では、1) HCV genotype 1b高ウイルス群の対象者は、IFN単独治療で治療困難な難治例である。2)本対象群に対するIFNとリバビリン併用療法(6ヶ月の投与期間)では22%の著効率を示し、IFN単独治療法(9%)よりも有意に高い治療効果( $P < 0.001$ )を示すも、全体の治療効果としては不十分である。3) HCV-Core抗原量の測定は、従来のHCV-RNA量測定と同様に治療効果予測に有用である。4)高齢者でのリバビリン併用療法では、貧血などの副作用の出現の頻度が高く治療中止例が少なくない。5)リバビリン血中濃度は治療効果に関係しない。6)リバビリン減量群と初期量維持群とでは治療効果に差がない。7) Peg-IFN  $\alpha$  2a単独投与では、血球減少を理由として投与量を減量する例が半数近くを占める。8)データマイニング解析を用いたC型慢性肝炎に対するIFN治療効果予測モデルの作成では、治療前ウイルス量とHCV genotype以外に、年齢、治療法の種類などが治療効果に及ぼす因子として抽出され、具体的なウイルス駆除率を示すカテゴリー化、アルゴリズムの作成が可能で、新たにリバビリン総投与量が治療効果に関係することが示唆された。

B型慢性肝炎に対してラミブジン治療では、1) 1年以上投与した症例の治療成績は、HBe抗原陽性の対象例ではHBe抗原の陰性化34%、HBV-DNAの陰性化(400copies/ml以下) 47%、YMDD変異出現率26%である。2) HBe抗原陰性の対象例では、HBV-DNAの陰性化(400copies/ml以下) 78%、YMDD変異出現率12%である。3)治療効果予測因子としては、HBe抗原陽性では治療前ALT値が有用な因子で、他に、治療前HBV-DNA量、HBV-DNA PreCore領域の変異率が治療効果に関係する。4) YMDD変異出現率に関しては、治療開始48週目のHBV-DNA量が有用である。5)データマイニング解析を用いたYMDD変異出現予測モデルからは、治療前HBV-DNA量、治療前ALT値の他に、体重、PC変異株の比率等がYMDD変異株出現に関与することが新たに明らかとなり、治療前HBV-DNA量が高い症例でのラミブジン治療ではALT値が高い時点で治療を開始することがYMDD変異株の回避につながる可能性が示唆された。

### 分担研究者

石橋 大海	長崎医療センター
古賀 満明	嬉野医療センター
袖山 健	中信松本病院
林 茂樹	災害医療センター
酒井 浩徳	九州医療センター
加藤 道夫	大阪医療センター
原田 英治	東京病院
竹崎 英一	呉医療センター
肱岡 泰三	大阪南医療センター
室 豊吉	大分医療センター
渡部 幸夫	相模原病院
小松 達司	横浜医療センター
正木 尚彦	国立国際医療センター
足立 浩司	金沢医療センター
増本 陽秀	小倉病院
中尾 一彦	長崎大学

### 研究協力者

大原 行雄	西札幌病院
千田 信之	仙台医療センター
小林 正和	中信松本病院
森本日出雄	金沢医療センター
結城 暢一	大阪医療センター
山下 晴弘	岡山医療センター
小田 修治	善通寺病院
島田 昌明	名古屋医療センター
山東 剛裕	京都医療センター
中村 陽子	相模原病院
竿代 丈夫	西埼玉中央病院
瀬嵐 康之	西埼玉中央病院
田中 伸	東京医療センター
山本 哲夫	米子医療センター
杉 和洋	熊本医療センター
弘中 孝治	関門医療センター
大黒 学	長崎医療センター
松本 武浩	長崎医療センター
矢野 公士	長崎医療センター
矢野 右人	長崎医療センター
福田 実可	長崎医療センター
中尾瑠美子	長崎医療センター
玉田 陽子	長崎医療センター
浜田るみこ	長崎医療センター

### A. 研究の背景と研究目的

わが国には、約二百万人のC型肝炎ウイルス持続感染者、約百万人のB型肝炎ウイルス持続感染者が存在する。B型肝炎では母子感染に対するワクチン事業、C型肝炎では輸血スクリーニングシステムの確立によって新規の肝炎ウイルス持続感染者は10年以上前に比較すると激減しているが、既持続感染者が自然に治癒することは極めて稀である。一方、わが国には毎年約四万人前後の肝癌患者が死亡しており、その約95%はC型肝炎もしくはB型肝炎ウイルス持続感染者である。合わせて三百万人の肝炎ウイルス持続感染者は、治療の介入によってウイルスを排除しない限り、肝癌発生のポテンシャルを持ちつづける集団とみなしてよい。現在までの知見では、これらのウイルス持続感染を断ち切ることが、肝炎の治癒のみならず発癌抑制に対しても効果があることが明らかとなっている。しかしながら、現時点での抗ウイルス療法の治療効果に関しては、C型肝炎では約30%の著効率と低く、B型肝炎では何十%有効であるのかさえも不明である。

本研究班では、C型慢性肝炎、B型慢性肝炎に対する各種治療方法の問題点、治療困難例の実態を明らかにした上で、難治例に対しては新たな治療法を開発しながら、Evidence-based Medicine (EBM)に基づいたウイルス肝炎の治療法を確立、体系化することを目標とする。

### B. 研究方法

#### B-1. 研究手法の特徴

各施設でC型慢性肝炎IFN治療とB型慢性肝炎ラミブジン治療がおこなわれた患者の症例登録をおこない、治療効果、副作用、治療の問題点を明らかにする(症例登録)(図1)。短期間に症例の解析をおこなう必要があることから、政策医療として既に組織が編成され活動をおこなっている全国27施設からな

る国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして多施設共同研究をおこなう(多施設共同研究)。情報の集積、解析方法としては、インフォームド・コンセント取得済み登録患者の診療情報自動集積システムを利用した肝疾患ネットワーク(L-net)を用いて患者情報の集積をおこなう。得られた情報は、データ収集型、仮設検証型に加えて知識生成型解析システム:データマイニングを駆使して統計解析をおこなう(IT化と新たな情報処理システム)。また、国立病院機構内でネットワーク研究構築をおこなうために、肝疾患死亡調査および自己免疫性肝炎、急性肝炎に関する調査も平行しておこなう。また治療困難例に対する新たな治療法を開発するために、IFNシグナルに関する研究、および持続ウイルス感染症におけるウイルス排除メカニズムに関する基礎研究をおこなう。

倫理面に関しては、本研究は、主に日常診療で得られた患者情報をもとにデータの収集解析をおこなうが、個人情報の扱いに関しては、患者のプライバシーを厳守し、患者に不利益が生じないように細心の注意をはら

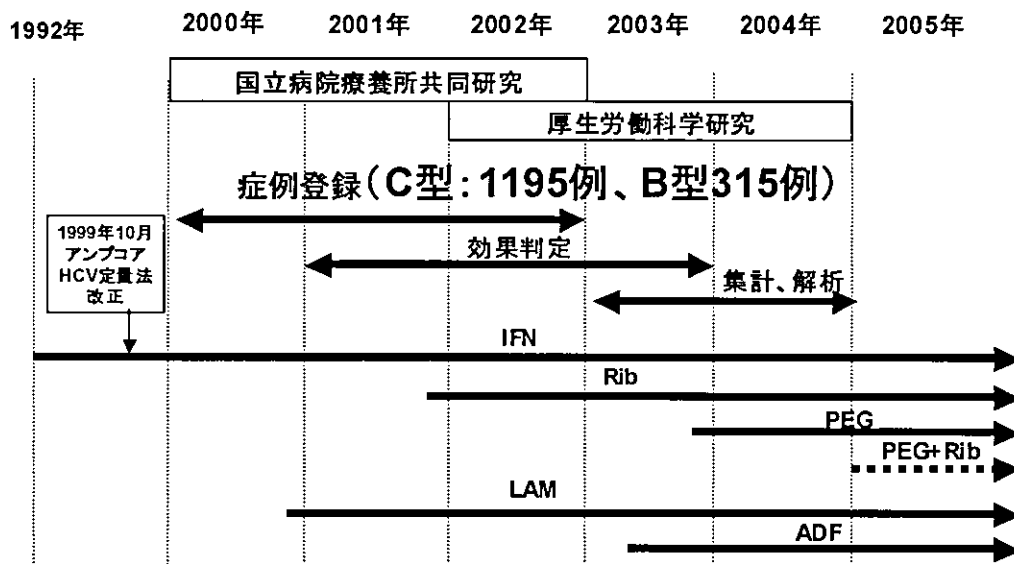
う。また、患者情報の電子媒体を用いての集積、解析では、インフォームド・コンセント(肝ネット登録同意書、検体保存同意書)をおこなった上で、書面での同意の上におこなう。また本研究の遂行にあたり、所属の施設の倫理委員会において倫理面での審査承認後に研究を開始している。

## B-2. C型慢性肝炎に対するIFN治療の解析対象

各施設において2000年1月1日から2004年12月31日までの5年間の期間IFN治療をおこなったC型慢性肝炎患者を登録した。登録項目として以下の項目を検討する。登録項目；患者ID、年齢、性、肝生検施行日、初回治療か再治療かの有無、IFN治療開始日、ウイルス因子(HCV-RNA量、HCV serotype、HCV-Core抗原量)、宿主因子(肝線維化所見F分類)、血液肝機能(ALT値、T-bil、血小板数など)、IFNの種類(リバビリン併用、コンセンサスIFN等)と量と投与方法、リバビリン血中濃度、IFN治療終了日、効果判定等。

2000年1月1日から2004年12月31日までの5年間の期間に27施設でC型慢性肝炎に

図1. C型肝炎IFN治療、B型肝炎ラミブジン治療研究の進行状況と今後の計画



対しIFN治療が導入された症例数は2280例であった(表1)。本研究班では限られた研究期間内に、効果判定、集計解析をおこなう必要があるため、2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間の22施設でのIFN治療導入症例は1195例を解析対象とし、治療終了後6ヶ月目の時点での血中HCV-RNA(定性)が陰性例と著効(SVR)、それ以外

を無効(Non-SVR)と判定した。

IFN治療の患者背景因子に関して、1195例中685例(57%)が男性、510例が女性であった。平均年齢は54.2±11.3歳。肝病変の進展度に関しては、1103例(92%)が慢性肝炎、89例(7%)が肝硬変、肝癌併発の肝硬変は3例であった(表2)。

表1. 国立病院機構肝疾患専門医療施設でのC型慢性肝炎IFN治療導入症例数

No.	施設名	2000	2001	2002	2003	2004	合計
1	長崎医療	29	30	96	50	94	299
2	大阪医療	23	25	55	93	86	282
3	呉医療	37	38	73	33	49	230
4	九州医療	19	19	64	45	45	192
5	大阪南医療	9	15	66	41	32	163
6	大分医療	14	9	58	31	33	145
7	東京	30	14	37	30	14	125
8	国際医療	12	5	45	21	28	111
9	京都医療	13	3	17	22	39	94
10	横浜医療	13	9	40	13	15	90
11	中信松本	16	14	37	—	12	79
12	西埼玉中央	9	10	19	10	19	67
13	小倉	3	9	21	12	12	57
14	災害医療	—	—	4	29	22	55
15	金沢医療	1	0	14	18	11	44
16	相模原	7	4	16	10	6	43
17	名古屋医療	2	3	11	13	8	37
18	仙台医療	9	2	14	7	4	36
19	普通寺	0	0	11	3	14	28
20	横浜東	7	5	8	—	—	20
21	岡山医療	3	4	6	1	5	19
22	西札幌	2	4	3	2	8	19
23	熊本医療	—	—	—	—	19	19
24	嬭野医療	—	—	—	1	13	14
25	東京医療	—	—	—	—	9	9
26	米子医療	—	—	—	—	3	3
	合計	258	222	715	485	600	2280

表2. C型慢性肝炎IFN治療導入症例の患者背景因子の状況 (2000/1/1～2002/12/31導入症例 n=1195)

		初回治療例 (n=796)	再治療例 (n=399)	計 (n=1195) (%)
性差	男	437 (55)	248 (62)	685 (57)
	女	359	151	510
年齢	平均±SD	53.0±11.9	56.8±9.6	54.2±11.3
診断	CH	748 (94)	355 (89)	1103 (92)
	LC	47 (6)	42 (11)	89 (7)
	LC+HCC	1	2	3

IFNの種類に関してはNatural  $\alpha$  IFN 205例(17%),  $\alpha$  2aIFN 20例(2%),  $\alpha$  2bIFN 149例(12%),  $\beta$  IFN 96例(8%),  $\alpha$   $\beta$  併用治療82例(7%), Peg-IFN 6例(1%), 各種IFNとリバビリンとの併用療法は合計で521例(44%), コンセンサスIFN 109例(9%)であった(表3).

治療前のウイルス因子に関してHCV-

RNA量に関しては高ウイルス群(100KIU/ml以上, 1Meq/ml以上) 922例(77%), 低ウイルス群(100KIU/ml未満, 1Meq/ml未満)が266例(22%), 不明, 未測定が7例であった(表4).

HCV-genotype に関しては1bは730例(61%), 1b以外は444例(37%), 混合型及び判定不能例が21例(2%)であった(表5).

表3. C型慢性肝炎IFN治療、治療法の選択状況  
(2000/1/1~2002/12/31導入症例 n=1195)

IFNの種類	初回治療例数			再治療例数			計 (%)
	2000	2001	2002	2000	2001	2002	
n $\alpha$	77	62	29	17	9	11	205 (17)
$\alpha$ 2a	13	5		2			20 (2)
$\alpha$ 2b	66	52	10	12	8	1	149 (12)
$\beta$	25	28	27	6	5	5	96 (8)
n $\alpha$ + $\alpha$ 2a	1						1
n $\alpha$ + $\alpha$ 2b	1	1					2
$\alpha$ $\beta$ 併用	19	26	5	13	12	7	82 (7)
PEG	6						6 (1)
$\alpha$ 2b+リバビリン		2	229		9	237	477 (40)
PEG+リバビリン			7			4	11 (1)
$\beta$ + $\alpha$ 2b+リバビリン			15			17	32 (3)
n $\alpha$ + $\beta$ + $\alpha$ 2b+リバビリン						1	1
コンセンサス		2	53		1	18	74 (6)
$\alpha$ 2b+コンセンサス			1				1
$\beta$ +コンセンサス			33				33 (3)
$\beta$ + $\alpha$ 2b+コンセンサス						1	1
コンセンサス+ $\alpha$ 2b+リバビリン			1			3	4

表4. C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別の治療前HCV-RNA量  
(2000/1/1~2002/12/31導入症例 n=1195)

HCV-RNA量	初回治療 (n=796)			再治療 (n=399)			計 (n=1195)(%)
	2000 (n=208)	2001 (n=178)	2002 (n=410)	2000 (n=50)	2001 (n=44)	2002 (n=305)	
高	127(61)	128(72)	333(81)	31(62)	26(59)	277(91)	922 (77)
低	78(38)	50(28)	76(19)	19(38)	17(39)	26(9)	266 (22)
不明	3(1)	0(0)	1(0)	0(0)	1(2)	2(1)	7(1)

表5. C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別のHCVgenotype  
(2000/1/1～2002/12/31導入症例 n=1195)

genotype	初回治療 (n=796)			再治療 (n=399)			計 (n=1195)(%)
	2000 (n=208)	2001 (n=178)	2002 (n=410)	2000 (n=50)	2001 (n=44)	2002 (n=305)	
1b	106(51)	75(42)	259(63)	30(60)	26(59)	234(77)	730(61)
1b以外	96(46)	94(53)	147(36)	19(38)	18(41)	70(23)	444(37)
混合型及び 判定不能	6(3)	9(5)	4(1)	1(2)	0(0)	1(0)	21(2)

肝生検所見に関しては、F0 26例(2%)、F1 437例(37%)、F2 334例(28%)、F3 215例(18%)、F4 43例(4%)、肝生検なし140例(12%)であった(表6)。本登録症例中88%に治療前に肝生検が施行されていた。

### C. 結果と考察

#### C-1. C型慢性肝炎に対するIFN治療成績、各種治療法別での著効率の違い

2000年1月1日から2002年12月31日までの期間に治療がおこなわれた1195例中、HCV-RNA量、HCV genotypeともに判明している1150例を、IFN単独治療症例534例、コンセンサスIFN治療症例108例、IFNとリバビリン併用治療症例中508例の3群に区分して治療成績を比較したものが図2である。

IFN単独治療症例では、genotype 1bでかつ高ウイルス群(100KIU/ml以上)の対象では190例中17例(9%)、1b低ウイルス群では79例中54例(68%)、1b以外での高ウイルス群の対象は、148例中69例(47%)、1b以外の低ウイルス群では117例中83例(71%)のSVR率であった。コンセンサスIFN治療症例では

genotype 1bでかつ高ウイルス群の対象では57例中6例(11%)、1b低ウイルス群では9例中5例(56%)、1b以外での高ウイルス群の対象は、29例中11例(38%)、1b以外の低ウイルス群では13例中12例(92%)のSVR率であった。IFNとリバビリン併用治療症例では、genotype 1bでかつ高ウイルス群の対象では355例中78例(22%)、1b低ウイルス群では21例中13例(62%)、1b以外での高ウイルス群の対象は118例中83例(70%)、1b以外の低ウイルス群では14例中11例(79%)のSVR率であった。genotype 1bでかつ高ウイルス群の対象、1b以外での高ウイルス群の対象いずれも、IFN単独治療法よりもIFNとリバビリン併用治療症例でそれぞれ、有意に著効率が高い( $P<0.0001$ )成績であった。

以上の成績をまとめると、IFN単独治療では、HCV genotype 1b高ウイルス群以外の対象では47～71%の著効率を示すも、HCV genotype 1b高ウイルス群では9%の著効率であり、HCV genotype 1b高ウイルス群はIFN単独治療法では治癒させることが困難な難治例である。本対象群に対するIFNとリ

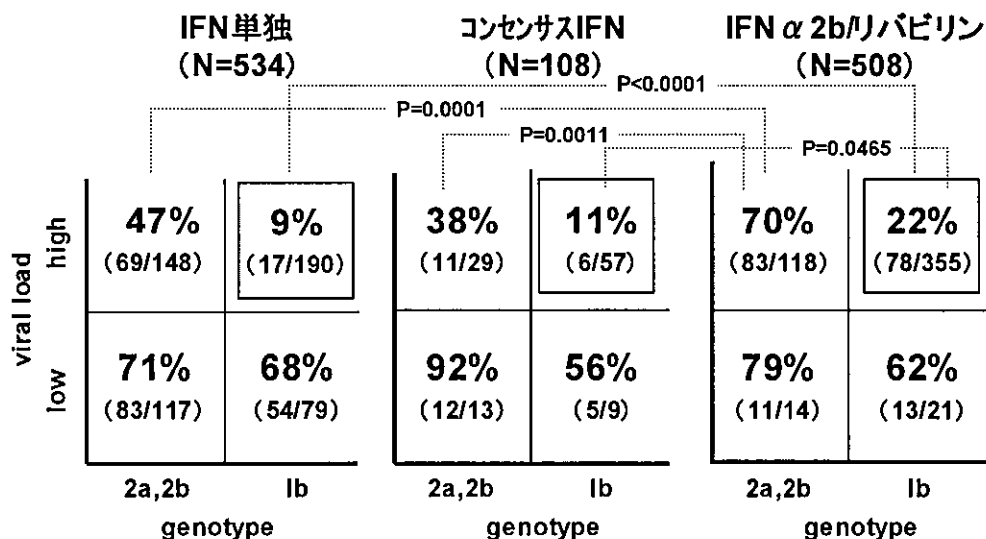


表6. C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別、治療前の肝生検所見  
(2000/1/1~2002/12/31導入症例 n= 1195)

	初回治療 (n=796)			再治療 (n=399)			計 (n=1195) (%)
	2000 (n=208)	2001 (n=178)	2002 (n=410)	2000 (n=50)	2001 (n=44)	2002 (n=305)	
肝生検所見							
F0	6(3)	5(3)	8(2)	1(2)	2(5)	4(1)	26(2)
F1	97(47)	81(46)	148(36)	13(26)	13(30)	85(28)	437(37)
F2	48(23)	52(29)	127(31)	11(22)	15(34)	81(27)	334(28)
F3	36(17)	20(11)	69(17)	8(16)	9(20)	73(24)	215(18)
F4	8(4)	7(4)	12(3)	2(4)	0(0)	14(5)	43(4)
未施行	13(6)	13(7)	46(11)	15(30)	5(11)	48(16)	140(12)

図2. C型慢性肝炎IFN治療成績 (N=1150)

2000年1月1日から2002年12月31日までの期間の登録症例: IFN単独・コンセンサスIFN・IFN $\alpha$  2b/リバビリン療法例  
登録症例全体(判定不能、droup outを含む)におけるSVR: 著効率



リバビリン併用療法では22%の著効率を示し、IFN単独治療法よりも有意に高い治療効果 (P<0.0001)を示したが、リバビリン併用療法を用いても約78%の対象者ではウイルス駆除できず、治療効果として不十分である。

しかし、本対象者に関しては、2004年12月以後Peg-IFNとリバビリンとの併用療法が本邦でも保険診療可能となった。本治療法の開発段階の成績ではHCV genotype 1b高

ウイルス群においても50%前後の治療が期待できることが明らかとなっている。今後、わが国でも難治例であるHCV genotype 1b高ウイルス群の本対象者にはPeg-IFNとリバビリンを第一選択とするべきであろう。ただし、Peg-IFN、リバビリンともに、それぞれ固有の副作用、治療上の問題点があり、高齢者や肝線維化進展症例を対象とした場合には、本治療法を導入する、治療を継続する

ことが困難な症例が少なくないことが予想される。Peg-IFNとリバビリン併用療法の治療の実態、高齢者や肝線維化進展症例での本治療法の問題点等は、今から明らかにすることが必要である。

### C-2. ウイルス量と治療成績－高感度HCV-Core抗原の有用性

平成15年4月以後のHCV検診に高感度HCV-Core抗原が用いられるようになったが、高感度HCV-Core抗原のC型肝炎治療の面での有用性は明らかではない。リバビリン併用療法治療症例を中心に、高感度HCV-Core抗原を用いて、ウイルス量を把握して治療効果との関連、従来の測定法であるアンプリコア法(オリジナル法)との比較をおこなった。

リバビリン併用療法治療でHCV genotype 1bとnon-1bの2群に分けて、アンプリコア法(オリジナル法)を用いてのHCV-RNA量別の著効率を求めると、1b群では、100KIU/ml未満では59%、100～299 KIU/mlでは37%、300～699KIU/mlでは22%、700KIU/ml以上では16%の著効率で、HCV-RNA量が高くなるほど有意に治療効果が低下する結果が得

られた(図3-左)。これは6ヶ月間のリバビリン併用療法治療では、1b群の対象者は治療成績では、IFN単独療法治療と同様にウイルス量に依存する傾向があることを示している。一方、non-1bでは、100KIU/ml未満では77%、100～299KIU/mlでは83%、300～699KIU/mlでは59%、700KIU/ml以上では77%の著効率で、治療効果がウイルス量に依存していない結果が得られた。HCV genotype 1bとnon-1bでは、治療効果を予測する上で、ウイルス量が意味するものが全く異なることが示唆された。

難治例であるHCV genotype 1bで高ウイルス群243症例を対象に、リバビリン併用療法治療をおこなった対象に、高感度HCV-Core抗原を用いてウイルス量と著効率との関連を検討した(図3-右)。高感度HCV-Core抗原1万fmol/L未満では、26%、1万～2万fmol/Lでは16%、それ以上の領域では2例のみ著効例が見られた。またリバビリン併用療法治療をおこなない高感度HCV-Core抗原とアンプリコアハイレンジ法(ハイレンジ法)ともにウイルス量の評価をおこなった対象で、それぞれの測定系でのウイルス量別に、著効率を比較したものが図4である。

図3. IFNα 2b/リバビリン併用療症例における治療前ウイルス量別のSVR著効率

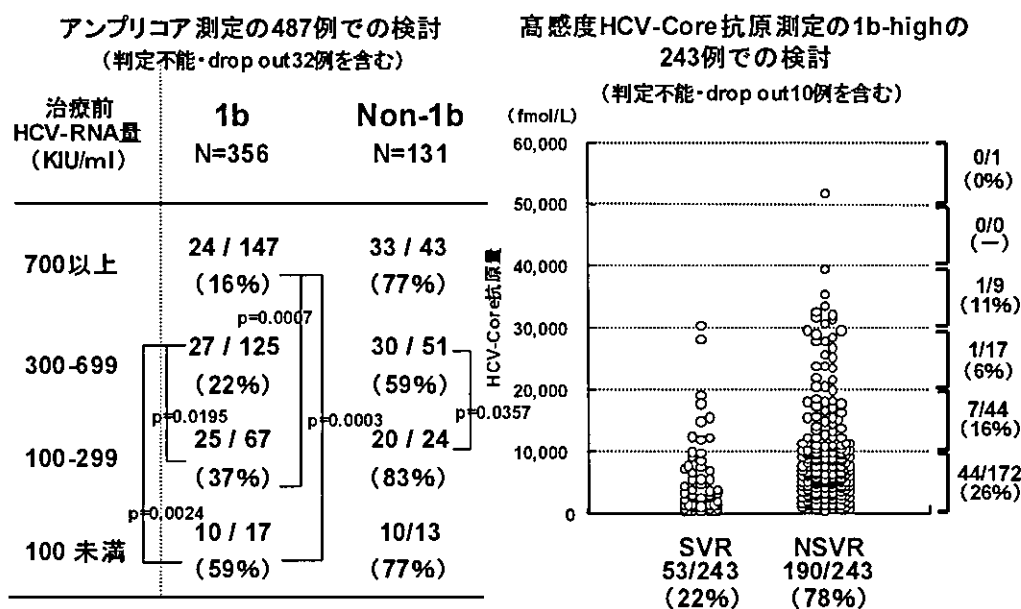
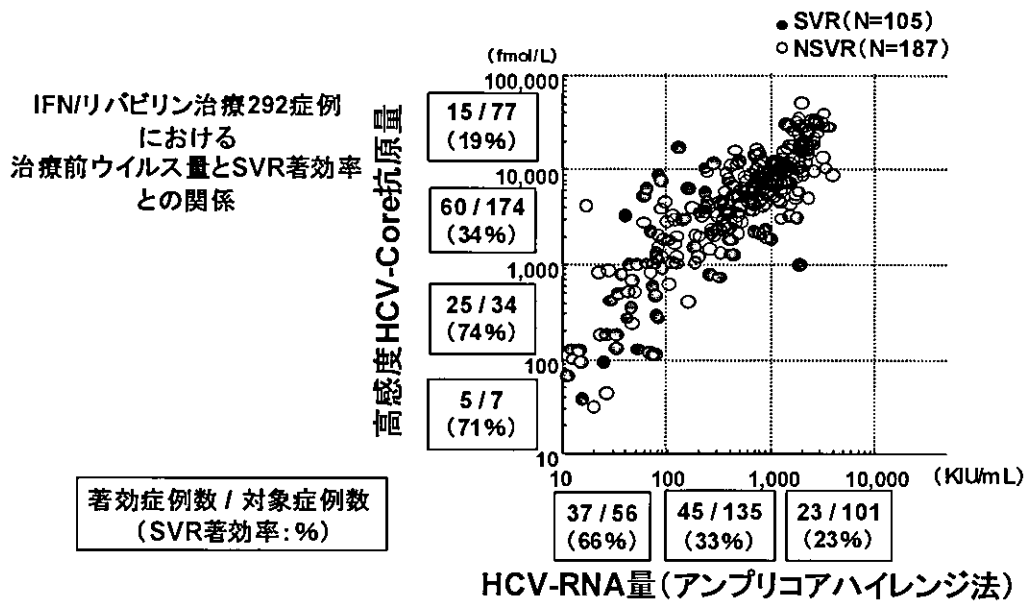


図4. HCV-RNA量(アンプリコアハイレンジ法)とHCV-Core抗原との相関



高感度HCV-Core抗原とハイレンジ法との相関関係からは、高感度HCV-Core抗原1万fmol/Lは、ハイレンジ法ではアンプリコアオリジナル法(オリジナル法)と同様、1千KIUmLに相当する。ハイレンジ法は、オリジナル法よりも測定レンジが広いことから、高感度HCV-Core抗原との相関関係が良好になった。ハイレンジ法とHCV-Core抗原の両測定系ともにウイルス量が高くなるにつれ著効率が低下していた。治療前のウイルス量を用いての治療予測に関して、ハイレンジ法とHCV-Core抗原は、近似していると考えられた。

次に、リバビリン併用療法治療前の治療効果予測の指標を明らかにする目的でHCV-Core抗原量を層別し、Genotype別SVR率を検討したものが表7である。Genotype1bでは、100fmol/L未満では88%、100～999fmol/Lでは71%、1,000～9,999fmol/Lでは19%、10,000fmol/L以上では12%の著効率で、高ウイルス量になるにつれ著効率の低下がみられた。HCV-Core抗原量1,000fmol/Lを境界に有意に治療効果が低下する結果が得られた。

一方、non-1bでは、100fmol/L未満では75%、100～999fmol/Lでは81%、1,000～9,999fmol/Lでは90%、10,000fmol/L以上では60%の著効率であった。1bとは異なり、non-1bでは、ウイルス量層別に著効率の差が見られないものの、唯一、10,000fmol/Lを境界として有意差が認められた。以上のことから、HCV-Core抗原量の測定は、従来のHCV-RNA量測定と同様、IFN治療効果予測に有用である。

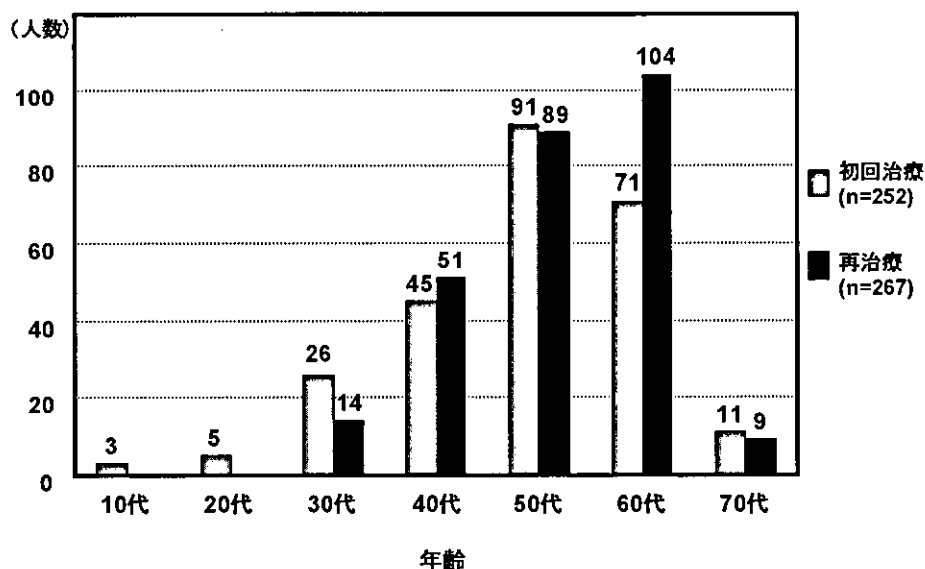
### C-3. 年齢から見たC型慢性肝炎IFN治療の実態

今までの疫学調査から、わが国のHCV感染者の過半数は60歳以上の高齢者であることが明らかとなっている。わが国では年齢のことを加味してC型慢性肝炎のIFN治療の適応、治療効果、副作用のことを明らかにすることが必要である。2001年12月1日から2002年12月31日までの期間に22の施設でC型慢性肝炎に対しα2bIFNとリバビリンとの併用療法が導入された519例の年齢分布を示したものが図5である。

表7. C型慢性肝炎、治療前HCV-Core抗原量層別のIFN/Rib併用療法の治療成績(317例)

HCV-Core抗原量 (fmol/L)	1b(n=236) 著効例/対象例(著効率:%)	Non-1b(n=81) 著効例/対象例(著効率:%)
10,000	8/66 (12%)	6/10 (60%)
1,000	27/141 (19%)	38/42 (90%)
100	15/21 (71%)	17/21 (81%)
	7/8 (88%)	6/8 (75%)
	57/236 (24%)	67/81 (83%)

図5. 国立病院機構肝疾患専門医療施設での年齢別リバビリン併用療法症例数  
(2001年12月1日～2002年12月31日の期間の導入症例数: n=519)



50歳代と60歳代の多くのC型慢性肝炎患者にリバビリン併用療法がおこなわれているが、60歳代に注目すると、この年代では初回治療例71例、再治療例が104例と、明らかに再治療症例が優位となっている。これは、わが国でC型慢性肝炎に対するIFN治療が可能となった1992年以後、一度IFN治療がおこなわれるも無効であった当時50歳代の対象

者の多くが、この10年間に間に60歳以上に達していること、また、このような対象者に対しても2001年12月以後にはリバビリンとの併用療法での再治療が可能となり、適応が拡大されたことを反映して2002年には多くの患者、特に60歳代の対象者でリバビリンとの併用療法での再治療がおこなわれたと想像される。

2001年12月1日から2002年12月31日の3年間にIFN治療がおこなわれた症例数では50歳以上が約70%を占め、特に60歳以上の症例では、再治療としてα2bIFNとリバビリンとの併用療法が広くおこなわれていることが明らかとなったが、実際治療をおこなってみると、多くの班員ないし共同研究者から、リバビリンとの併用療法中、高度の貧血の為にリバビリンの減量ないし服用を中止せざるをえない例が予想外に多いことが指摘された。本研究班登録症例の中からリバビリンとの併用療法を開始して6ヶ月以上経過した319例を対象に、リバビリンを減量ないし服用を中止した症例数および、予定どおりに減量せずに経過した症例数を年齢別に検討した(図6)。

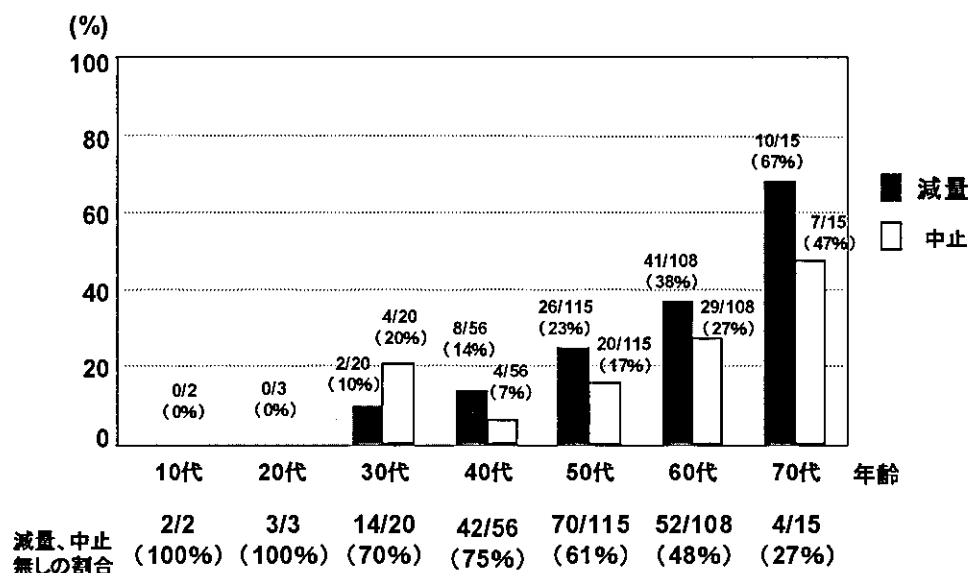
319例中、予定どおりに治療が終了し、リバビリンを減量中止せずに経過した症例数は319例中187例(58.6%)で、312例(41.4%)は余儀なくリバビリンを減量ないし服用を中止せざるをえなかった。年齢別に、予定どおり治療がおこなえた症例の割合を計算すると、10歳代が2例中2例(100%)、20歳代が3例中3例(100%)、30歳代が20例中14例

(70%)、40歳代が56例中42例(75%)、50歳代が115例中70例(61%)、60歳代が108例中52例(48%)、70歳代が15例中4例(27%) (図6)と、年齢が高齢になるにつれて、明らかに減量、中止をせざるをえない例が増加していた。以上の解析結果からは、60歳以上の症例では、過半数の症例では、本薬剤による貧血、副作用のために、薬剤を減量ないし中止せざるをえない点を十分考慮して、高齢者におけるリバビリン併用療法に関しては、治療対象、治療法、薬剤の減量等について新たに設定し検討することが必要である。

#### C-4. リバビリン血中濃度と治療成績

リバビリン併用療法での治療中のリバビリン血中濃度と治療効果との関連が、内外から報告されている。治療開始2週目、4週目、8週目のリバビリン血中濃度を測定し、SVRとNon-SVRの2群に区分して平均値の比較をおこなった。治療開始2週目のリバビリン血中濃度は、SVR例の平均値1872ng/ml、標準偏差1083ng/ml、Non-SVR例の平均値1639ng/ml、標準偏差579ng/mlで両群間に有意な差は見られなかった(図7)。同様に治

図6. リバビリン併用療法治療開始6ヶ月以上経過症例 (n=319) での  
リバビリン減量及び中止症例の割合



療開始4週目のリバビリン血中濃度は、SVR例の平均値2577ng/ml、標準偏差1068ng/ml、Non-SVR例の平均値2371ng/ml、標準偏差895ng/ml(図8)。治療開始8週目のリバビリン血中濃度は、SVR例の平均値3084ng/ml、標準偏差1283ng/ml、Non-SVR例の平均値2739ng/ml、標準偏差848ng/mlで、いずれも両群間に有意な差は見られなかった(図9)。従来との報告の違いは不明であるが、本治療

対象症例は高齢者が多く、副作用のためにリバビリン減量、中止例が少なくないこと。また、治療8週目の時点でリバビリン血中濃度5000ng/ml以上と以下の症例で層別では治療効果との関連が示唆される点は考慮すべきと思われたが、少なくともリバビリン血中濃度が低値の症例でも著効例は少なくないことは確かである。

図7. 肝疾患共同研究におけるリバビリン血中濃度(2W)と治療効果との関係

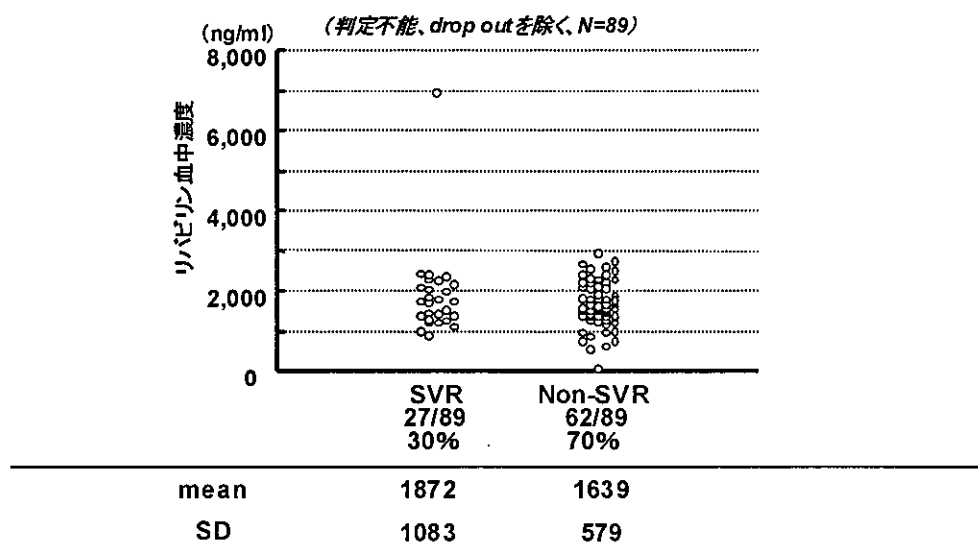
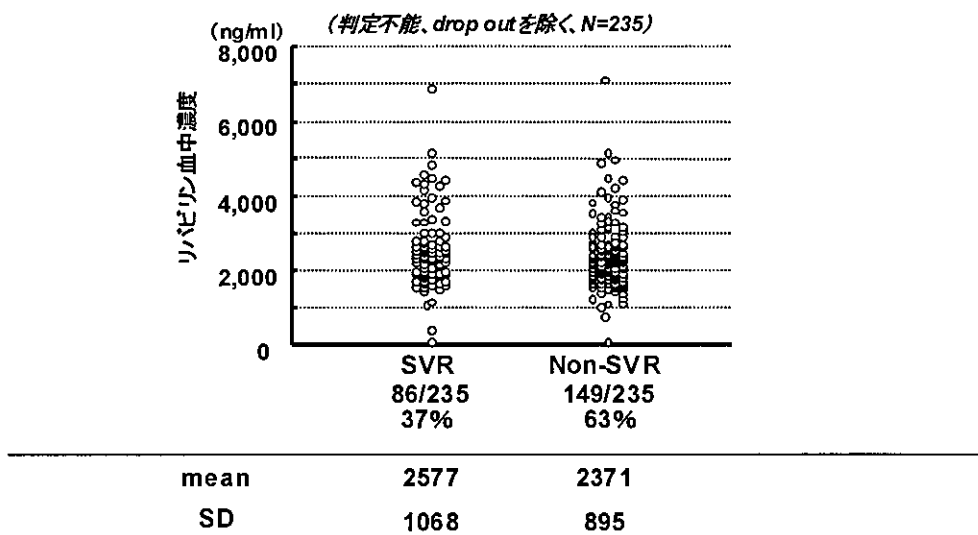


図8. 肝疾患共同研究におけるリバビリン血中濃度(4W)と治療効果との関係

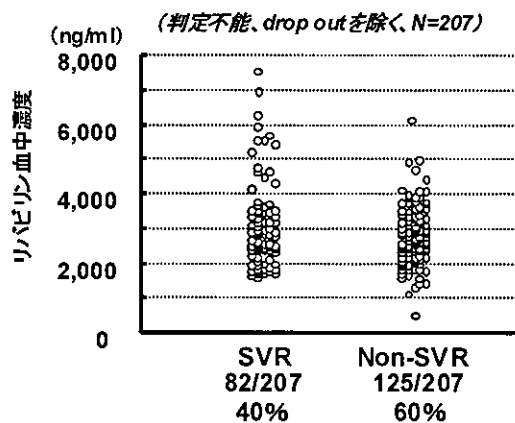


C-5. リバビリンの減量、中止と治療効果

わが国のHCV感染者の過半数は60歳以上の高齢者である。60歳以上の症例でのリバビリン併用療法では、本薬剤による貧血、全身倦怠感、食欲不振などの副作用の出現頻度が高く、その程度も高度のために、リバビリンを減量ないし中止せざるをえない例が少ないことは前述したとおりである。

リバビリンを6ヶ月間減量も中止なく完遂した群、減量するも6ヶ月間投与した減量群、6ヶ月以内に中止した中止群の3群に分けて、著効率との関連を検討した。難治例である1b高ウイルス症例360例を対象に、完遂群、減量群、中止群に区分して、各群の著効率を算出すると、それぞれ206例中47 (23%)、75例中16 (21%)、79例中8 (10%)で、完遂群と

図9. 肝疾患共同研究におけるリバビリン血中濃度(8W)と治療効果との関係



mean	3084	2739
SD	1283	848

表8. 1b high 症例 (N=360)におけるリバビリンの減量、中止の有無とSVR: 著効率(判定不能・drop out46例を含む)

リバビリンの投与状況	著効症例数 / 対象症例 (SVR率)
減量、中止なし	47 / 206 (23%)
減量するも6カ月投与	16 / 75 (21%)
6カ月以内に投与中止	8 / 79 (10%)
合計	71 / 360 (20%)

p=0.0151

中止群では有意な著効率の差(P=0.0151)を認めたが完遂群, 減量群では差がなく, ともに20%以上の著効率であった. 以上の結果から, リバビリン完遂群と減量群では著効率に差がなく, またリバビリン血中濃度と治療効果の間には関連が見られないことから, 副作用出現時にはリバビリンの減量に躊躇することなく速やかに減量をおこなうべきであり, 副作用の軽減を図りながらも現行の服用期間である6ヶ月を完遂することが望ましいと考えられた. またこのことは, 今後リバビリンの1年間投与の治療法が可能になった場合でも同様のことが想定され, 本結果は, 今後のリバビリン併用療法を考える上でも示唆に富む結果である(表8).

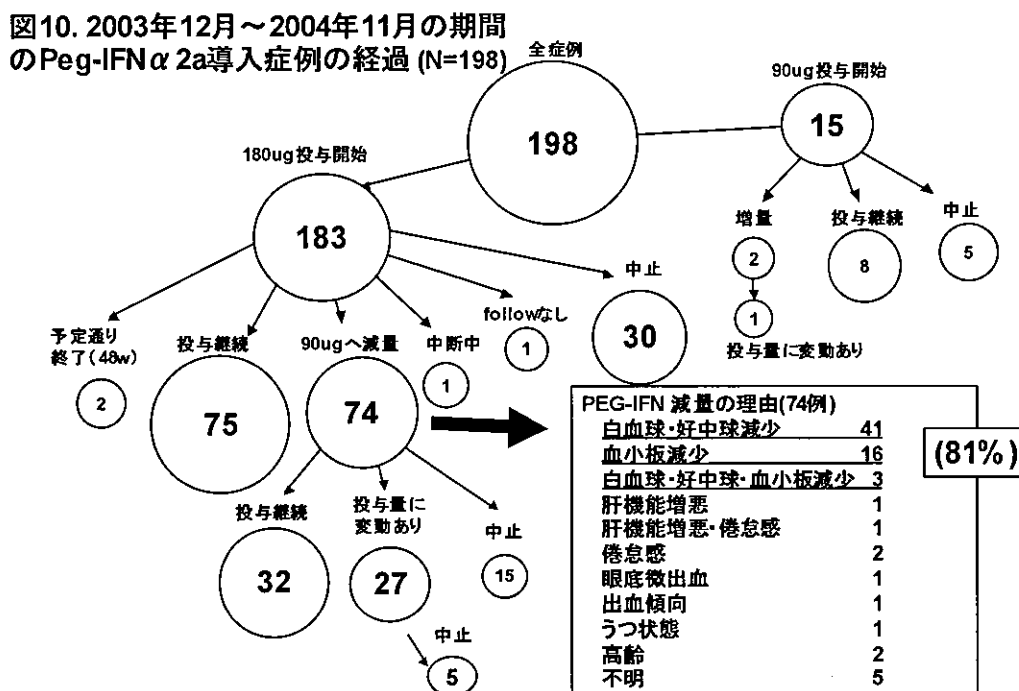
### C-6. Peg-IFNの導入症例の経過

2003年12月から2004年11月の期間, 国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設内でPeg-IFN-α2aが導入され, 本研究班に症例登録された例は198例である. Peg-IFN-α2aの標準的な投与法は, 週1回投与で投与期間は48週間である. 本年度中は, 観察期間が短

く, 登録症例の多くは治療効果判定ができないも, 多くの症例において治療中の経過が明らかとなったため, それを図10に示す.

Peg-IFN-α2aは180μgと減量用として90μgの製剤の2種類があるも, 初回投与から90μgの製剤を使用した例は198例中15例(7.5%)であった. 残り183例は180μg製剤で治療を開始するも, うち30例(全体の15%)は治療を中止し, 74例(全体の37%)は90μgの製剤に減量していた. 観察期間中180μg製剤を継続投与している例は75例(全体の37%)であった. 180μg製剤から90μgの製剤に減量した74例での減量の理由を調査したところ, うち60例(81%)は白血球数減少, 血小板数減少など血液検査の異常が減量の理由となっていたが, 倦怠感, うつ病など自覚症状を理由として減量した例は数例であった.

Peg-IFN-α2aは週1回の持続型IFN製剤で作用時間が持続するために, 通常のIFN製剤よりも血球減少の程度が強い一方で, 発熱, 筋肉痛など, いわゆるインフルエンザ症状は軽微であることが特徴と言われている. 多数





症例での治療中の経過からも、両特徴を支持する結果がえられた。今後は、同登録症例での治療効果、ウイルス駆除の状態を明らかにする予定である。

#### C-7. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築—ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム作成

データマイニング(Data mining : Dm)とは、過去のデータを分析し、その中から有効な規則性を発見して、重要な意思決定支援を促進する先進的情報解析システムで、金融ビジネス流通分野において広く導入されている手法である。従来の統計解析手法は限られたサンプル数を用いて仮説を検証する方法であることから、網羅性、迅速性において難点があるも、Dmでは膨大なデータから網羅的に高速探索し、精緻な解析が可能である。ランダムイズを行わなくとも迅速に知識を発見することが可能なことから、米国NIHでは既にDmによる医療医学情報の解析が導入されているが、わが国の医学分野ではSNPなどの遺伝子情報解析や臨床研究分野での試みが始まったばかりである。本研究班では、集積した臨床データを、Dmを用いて分析することにより、C型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築—ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム作成を試みた。

本解析では、患者年齢、性、肝生検施行日、初回治療か再治療かの有無、IFN治療開始日、ウイルス因子(HCV-RNA量、HCV serotype、HCV-Core抗原量)、宿主因子(肝線維化所見F分類)、血液肝機能(ALT値、Tbil、血小板数など)、IFNの種類(リバビリン併用、コンセンサスIFN等)と総投与量と投与法、リバビリン血中濃度、IFN治療終了日、IFN投与期間、リバビリン総投与量、リバビリン服用期間、治療期間中のHb値などを説明変数とし、治療終了後6ヶ月目の時点でアンプコアHCV-RNA定性検査でHCV-RNA陰性をSVR : Sustained Viral Response (ウイルス

学的著効)、それ以外をNon-SVRという2つの目的変数を設定した。Dm解析には、IBM Intelligent Minerを用いてクラス判別をおこない、決定木(decision tree)手法を用いて表現した。なお本解析業務は日本IBMに委託した。

IFN単独治療症例、コンセンサスIFN治療症例、IFNとリバビリン併用治療のうち、Dm解析可能であった1049例でのウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズムを作成したものが図11である。HCV genotypeと治療前ウイルス量以外にIFNの総投与量、治療法の種類などが治療効果に及ぼす因子として抽出された。具体的にはGenotype 1bで、HCV-RNA量180KIU/ml以上、IFN総投与量406KIU以上では419例中80例(19%)のSVR率。一方Genotype 1b以外でかつHCV-RNA量281KIU/ml以上の場合には治療の種類が $\alpha$ 2bとリバビリンとの併用療法ないし $\alpha$ 2bを用いて治療すると104例中76例(73%)のSVR率を示した。なお本モデル全体の精度、正解率は78%(817件/1049件)であった。

次にIFN単独治療症例484例でのウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズムを作成したものが図12である。HCV-RNA量235KIU以上か以下かが、最も重要な因子として抽出され、HCV-RNA量235KIU以上でHCV genotype 1b以外(2a, 2b)症例では年齢が重要で、29.5歳以下では7例中7例(100%)のSVR率を示している点が注目される。

次にコンセンサスIFN治療症例96例でのウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズムを作成したものが図13である。HCV-RNA量52KIU以下では、15例中15例がSVR率、さらにHCV-RNA量52KIU以上でHCV genotype 1b以外(2a, 2b)症例では年齢が重要で、56.5歳以下では13例中12例(92%)のSVR率を示すも、それ以上の年齢の対象者では14例中2例(14%)しかSVR率を示していない点が大変興味深い。

図11. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築  
IFN単独・コンセンサスIFN・IFN $\alpha$  2b/リバビリン療法例 (N=1049)  
ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム

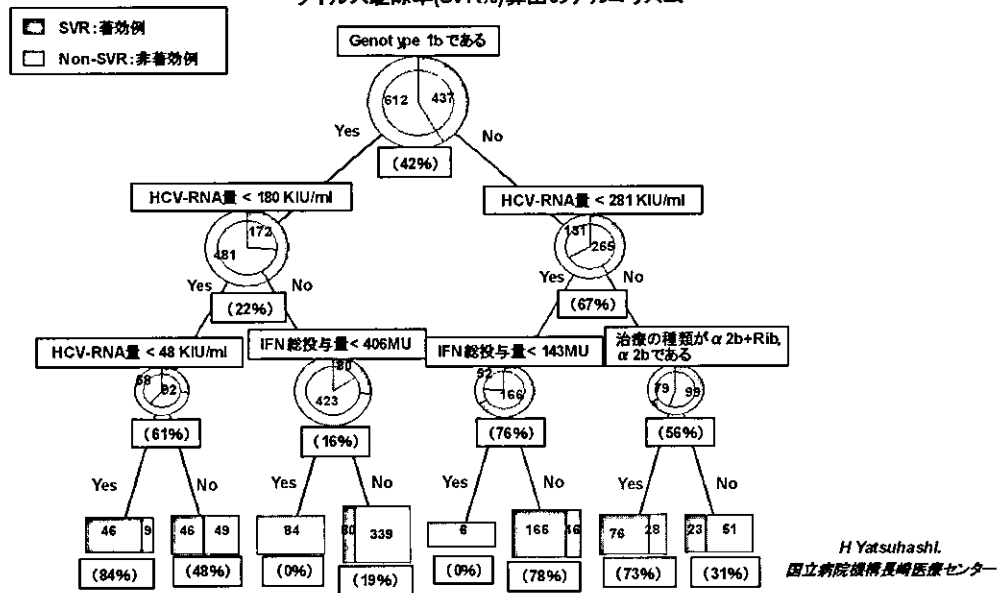
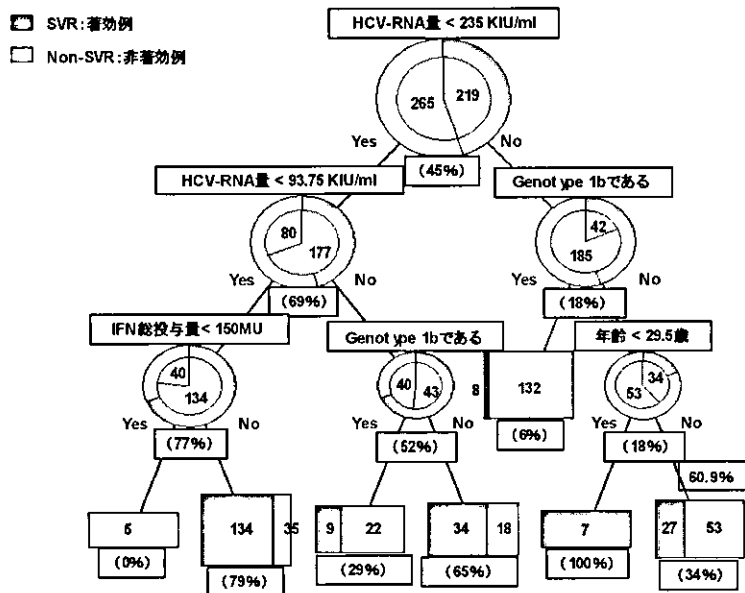


図12. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築  
IFN単独療法例 (N=484) ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム



最後にIFN $\alpha$  2b とリバビリン併用治療症例433例でのウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズムを作成したものが図14である。最初の因子としては、HCV genotype 1bで重要で、HCV genotype 1bではHCV-RNA量215KIU以上と以下が2個目のアルゴリズム決定因子となる、3番目の因子としてリバビリン総投与量が重要で、リバビリン総投与量

128.1g以下では41%、それ以上では75%のSVR率を示した。リバビリン総投与量128.1gは、リバビリン1日服用量が800mg (0.8g)とした場合には160日(5.7ヶ月)、リバビリン1日服用量が600mg (0.6g)とした場合には213日(7.6ヶ月)に相当する。リバビリン総投与量という考え方では、仮にリバビリン1日服用量を600mg (0.6g)で治療を継続した場合

図13. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築  
 コンセンサスIFN (N=96) ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム

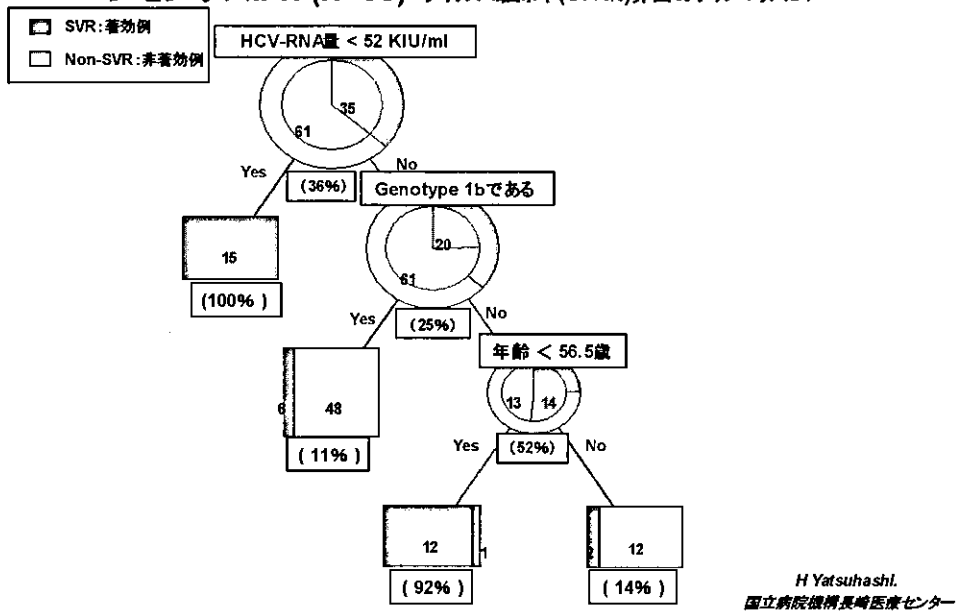
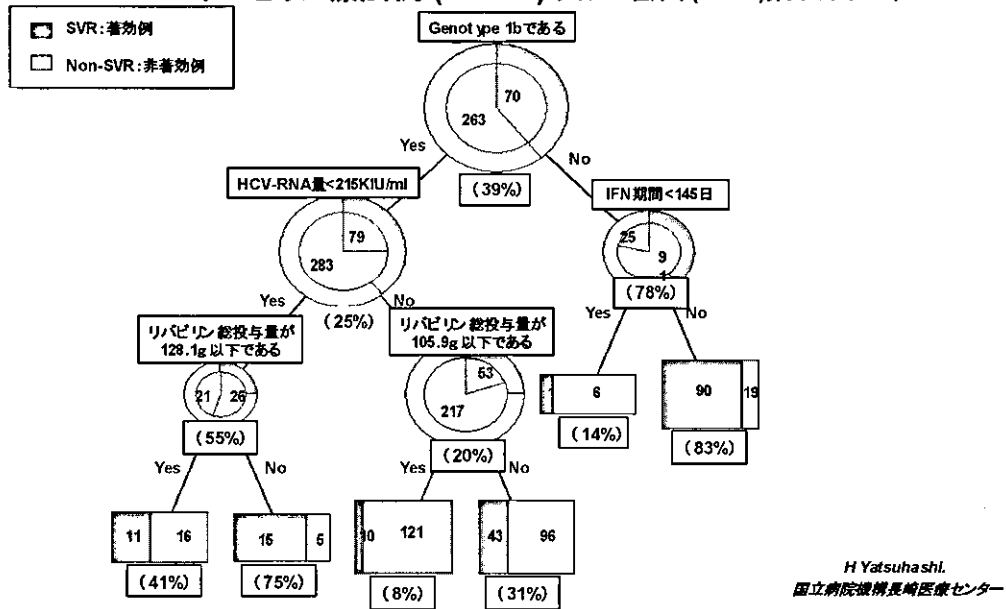


図14. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築  
 IFN α 2b/リバビリン療法例 (N=433) ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム



には、IFN α 2bとリバビリン併用療法での治療期間の上限である6ヶ月の投与期間では、十分な治療を示すにはリバビリン服用期間が足りないことが、このアルゴリズムから示唆される。今後、難治例であるHCV genotype 1b高ウイルス群の本対象者においては、Peg-IFNとリバビリン併用療法が治療の主流になる。その場合でも、ある一定のリ

バビリン総投与量を超えるように一日の服用量を設定して、その値をクリアできるように、投与法を工夫することがひとつの治療戦略となりうる可能性がある。

Dmを用いることにより従来の統計解析では不可能な因子での解析と具体的なウイルス駆除率(SVR%)を算出、表記することが可能であった。C型慢性肝炎IFN治療にお

る治療効果の予測，治療指針の明示，今後の治療戦略を考える上でもDmは極めて有用な解析手法であると思われた。

#### C-8. B型慢性肝炎に対するラミブジン治療の研究手法と解析対象

B型慢性肝炎に対するラミブジン治療成績とその問題を明らかにするため，特に治療前ALT値，治療前HBV-DNA量，PreCore Core Promoter遺伝子変異，HBV genotypeなどの因子とラミブジン治療効果，YMDD遺伝子変異出現頻度等の検討をおこなう。具体的な症例登録方法，解析方法は以下のとおりである。(1)ラミブジン投与前の観察期間は3ヶ月，ラミブジン投与期間は原則1年とする。(2)登録症例は，各施設でラミブジン治療をおこなった全症例とし，HBeAg陽性例と陰性例に区分して解析する。(3)治療前ALT値(観察期間3ヶ月の毎月のALT最高値と投与直前ALT値)，治療前HBV-DNA量，PreCore Core Promoter遺伝子変異，HBV genotypeとラミブジン投与1年目のHBeAgのセロコンバージョン(SC)の頻度，HBV-DNAの陰性化(アンプリコア法で400 copies/ml以下/2.6 log copies/ml以下)との関

連を解析する。(4)ラミブジン投与1年目でSCが見られない場合は，継続投与しても差し支えない。(5)各施設においてラミブジン治療を行ったB型慢性肝炎患者の以下の項目を登録する。患者ID，年齢，性，肝生検施行日，ラミブジン治療開始日，ラミブジン中止日，薬剤投与開始前3ヶ月の毎月のALT最高値，薬剤投与前直前のALT値，ウイルス因子(HBV-DNA量：プローブ法，TMA法，アンプリコア法，HBeAg，HBeAb)，宿主因子(肝線維化所見F分類)，ラミブジン投与量と投与方法，効果判定，副作用。(6)各施設において治療前血清(治療前のウイルス因子と治療効果との関連，具体的にはHBV-DNA量，HBV genotype，PreCore Core Promoter遺伝子変異，治療前YMDD変異の有無などを検討する目的)および治療中血清(YMDD変異を検討する目的)を保存する。測定は長崎医療センター臨床研究センターで一括しておこなう。

2000年1月1日から2003年12月31日までの4年間の期間，27施設においてB型慢性肝炎に対してラミブジン治療が導入された症例は633例であった(表9)。うち，2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間

表9. 国立病院機構肝疾患専門医療施設でのLamivudine 治療導入症例数

No.	施設名	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	合計
1	長崎医療	17	30	21	46	35	149
2	呉医療	0	22	9	0	24	55
3	中信松本	27	20	2	-	0	49
4	大阪医療	10	0	0	22	14	46
5	金沢医療	2	7	11	10	13	43
6	大分医療	0	5	5	18	8	36
7	東京病院	5	13	0	5	9	32
8	国際医療	0	13	3	8	6	30
9	京都医療	0	0	1	13	11	25
10	大阪南医療	1	13	3	0	8	25
11	小倉	1	6	7	6	5	25
12	九州医療	1	4	3	6	6	20
13	西埼玉中央	0	5	4	3	7	19
14	横浜医療	0	7	5	6	1	19
15	仙台医療	0	4	3	2	2	11
16	相模原	0	3	6	1	1	11
17	普通寺	0	1	8	0	2	11
18	岡山医療	0	1	2	2	3	8
19	災害医療	-	-	0	3	2	5
20	名古屋医療	0	1	1	1	1	4
21	横浜東	0	2	0	-	-	2
22	西札幌	0	0	0	1	1	2
23	東京医療	-	-	-	-	2	2
24	米子医療	-	-	-	1	1	2
25	嬭野医療	-	-	-	1	0	1
26	熊本医療	-	-	-	-	1	1
	合計	64	157	94	155	163	633