

200728005B (1/2)

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)

肝硬変に対する治療に関する研究

平成17年～19年度

総合研究報告書
(1/2)

主任研究者

八橋 弘

平成20(2008)年3月

目 次

I. 総合研究報告

1. 八橋 弘

肝硬変に対する治療に関する研究……………1

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

肝硬変に対する治療に関する研究

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 本研究では、ウイルス性肝硬変患者を対象にウイルス駆除と発癌抑止の2つの治療目標を設定し、具体的な治療法の提示とともに治療指針を作成することで、わが国のウイルス性肝硬変患者の生命予後とQOLの向上を目指す。

26の国立病院機構肝疾患専門医療施設でPegIFN α 2bとリバビリン併用療法をおこなったC型慢性肝炎症例（肝硬変例を含む）1083例（HCV 1型824例、2型 259例）を登録し治療成績と治療効果予測因子に関して解析をおこなった。

HCV 1型高ウイルス（100 KIU/ml）群で標準的治療をおこなった674例でのSVR（Sustained Viral Response：治療後24週目血中HCV-RNA陰性）率は、全対象で41%（278/674）、46週以上治療例では53%（255/478）であったがF4肝硬変症例では16%（8/50）、27%（7/26）と低値であった。一方、HCV 2型高ウイルス（100 KIU/ml）群のSVR率は、全対象で77%（151/197）、46週以上治療例では80%（151/188）であった。

HCV 1型高ウイルス群を対象にData mining analyses（Decision tree method）とStepwise multiple regression analysesを組み合わせた結果、下記のようなSVR率の予測式を作成した。（SVR）% = 42.95a + 20.84b - 0.5065c + 15.99d - 11.05e + 15.91f + 0.002682g、（a：治療期間276日以上→1、276日未満→0、 b：年齢48歳未満→1、48歳以上→0、 c：体重（kg）、 d：ペグIFN量75 μ g以上→1、75 μ g未満→0、 e：血小板数15万未満→1、15万以上→0、 f：診断慢性肝炎→1、肝硬変→0、 g：白血球数）、なお本予測式を生成した際の精度は71.2%（480/674）である。

HCV 1型高ウイルス群F4肝硬変症例のSVR率は10～20%代と低く、現行の治療法でウイルスを確実に駆除することは極めて困難である。F4肝硬変症例に対するIFN療法では、IFNの抗ウイルス効果に注目するだけでなく、IFNのもつ抗炎症効果や本研究班分担研究者の矢野（久留米）らが示すようなIFNの抗腫瘍効果に期待して、発癌抑止を目指すべきである。

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
小林 正和 中信松本病院

林 茂樹 災害医療センター
中牟田 誠 九州医療センター
加藤 道夫 大阪医療センター
矢倉 道泰 東京病院

高野 弘嗣	呉医療センター
脇岡 泰三	大阪南医療センター
室 豊吉	大分医療センター
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
太田 肇	金沢医療センター
増本 陽秀	小倉病院
米田 俊貴	京都医療センター
中尾 一彦	長崎大学
矢野 博久	久留米大学

研究協力者

大原 行雄	西札幌病院
真野 浩	仙台医療センター
森本日出雄	金沢医療センター
三田 英治	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
佐藤 丈顕	小倉病院
本田 浩一	大分医療センター
山田 真和	災害医療センター
竿代 丈夫	西埼玉中央病院
齋藤 晃	西埼玉中央病院
渡部 幸夫	相模原病院
中村 陽子	相模原病院
島田 昌明	名古屋医療センター
高橋 正彦	東京医療センター
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
酒井 浩徳	別府医療センター
竹崎 英一	東広島医療センター
阿比留正剛	長崎医療センター
矢野 公士	長崎医療センター
田浦 直太	長崎医療センター
長岡 進矢	長崎医療センター
宮里 賢	長崎医療センター

A. 研究目的

わが国の肝硬変患者の約70~80%は、C型肝炎あるいはB型肝炎ウイルスの持続感染を原因とする。わが国では、両型肝炎ウイルス持続感染者における肝硬変や高度肝線維化進展者の比率が高く高齢でもあることから、諸外国に比較して発癌のリスクが高いことが特徴であり深刻な問題となっている。

本研究では、ウイルス性肝硬変患者に対して、ウイルス駆除と発癌抑止の2つの治療目標を設定し、それぞれの目標に対する具体的な治療法の提示と治療指針を作成することで、最終的には、わが国のウイルス性肝硬変患者の生命予後、QOLを改善させることを目指す。

B. 研究方法

B-1. C型肝炎のPegIFNとリバビリン併用療法の治療成績と治療効果予測

本研究班では政策医療として既に組織が編成された国立病院機構内の肝疾患専門医療施設26施設を中心に多施設共同研究をおこなった。同施設内でPegIFN α 2bとリバビリン併用療法の導入がおこなわれた1083例を登録し、治療効果判定をおこなうことで治療成績を明らかにする。治療効果予測因子に関して統計解析をおこなうとともに日本IBMに委託してデータマイニング解析をおこなう。

B-2. SNP解析

2000年~2006年の7年間に国立病院機構内の肝疾患専門医療施設26施設内で治療がおこなわれた約681例のC型慢性肝炎患者（IFN単独治療例264例、IFN α 2bとリバビリン併用治療例168例、PegIFNとリバビリン併用療法例249例）を対象に、ウイルス駆除に関わる薬物応答性遺伝子のSNP解析を開始する。倫理委員会に研究計画を提出し、ヒトゲノムの倫理指針に準じて患者の同意を書面で得た上で、採血をおこないDNAの

抽出をおこなう。大塚製薬株式会社基盤技術研究所 (TRC:Theranostics Research Center) との共同研究としてインバーダーアッセイ、ダイレクトシーケンス法ないしRFLP法を用いてIFN治療効果に関連する遺伝子のSNPを解析する。

B-3. 倫理面への配慮

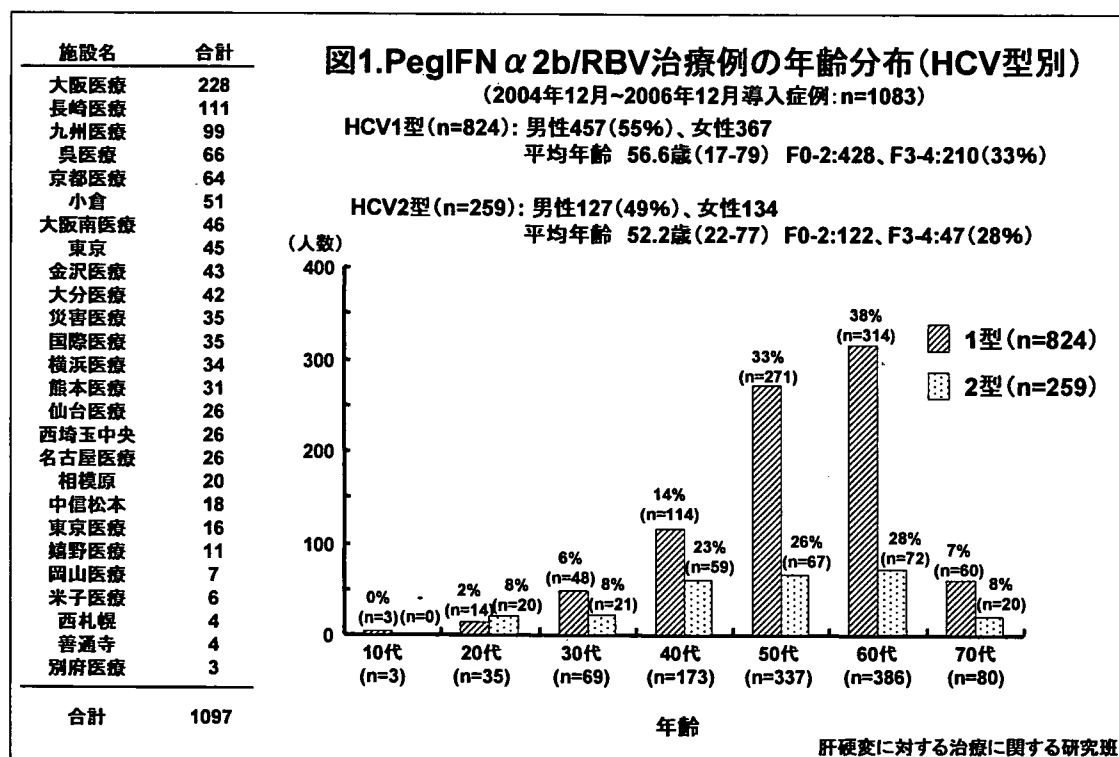
ヒトゲノム、遺伝子解析に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針および申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定を遵守するとともに、倫理委員会に研究計画を提出し、承認を得て、

被験者には文書同意を取得した上で本SNP研究を実施した。

C. 結果

C-1. C型慢性肝炎、肝硬変に対するPegIFNとリバビリン併用療法治療成績

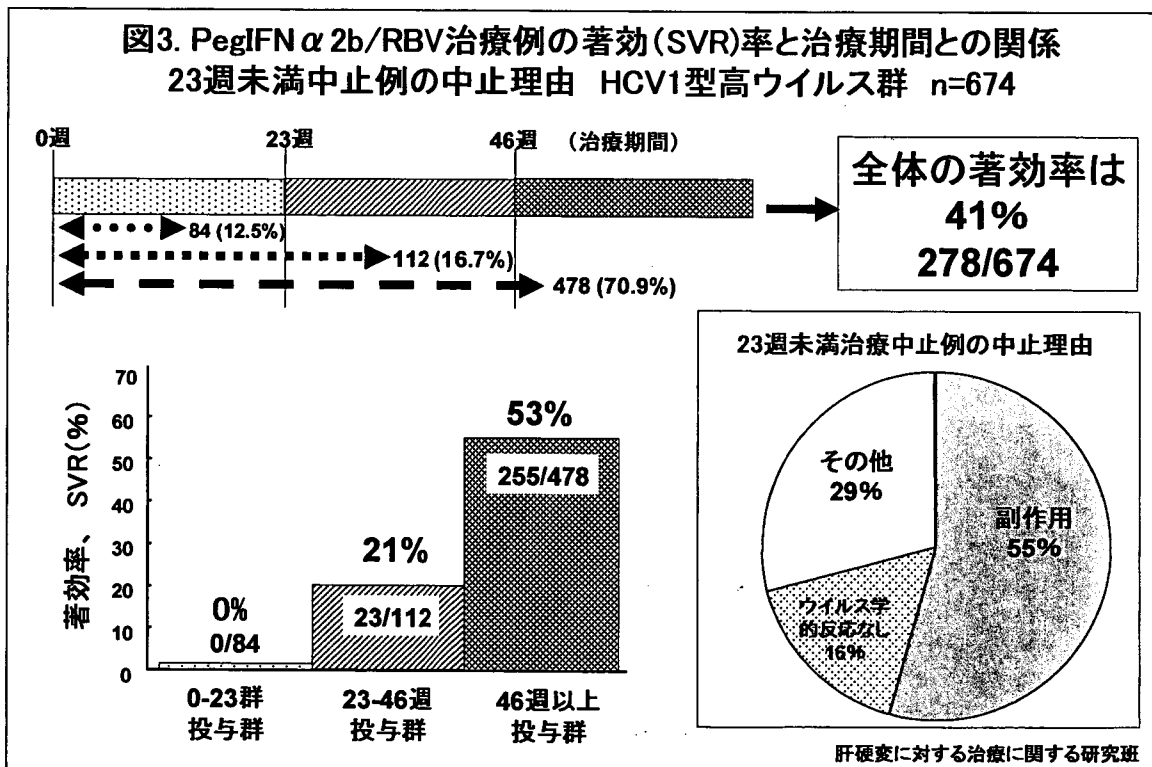
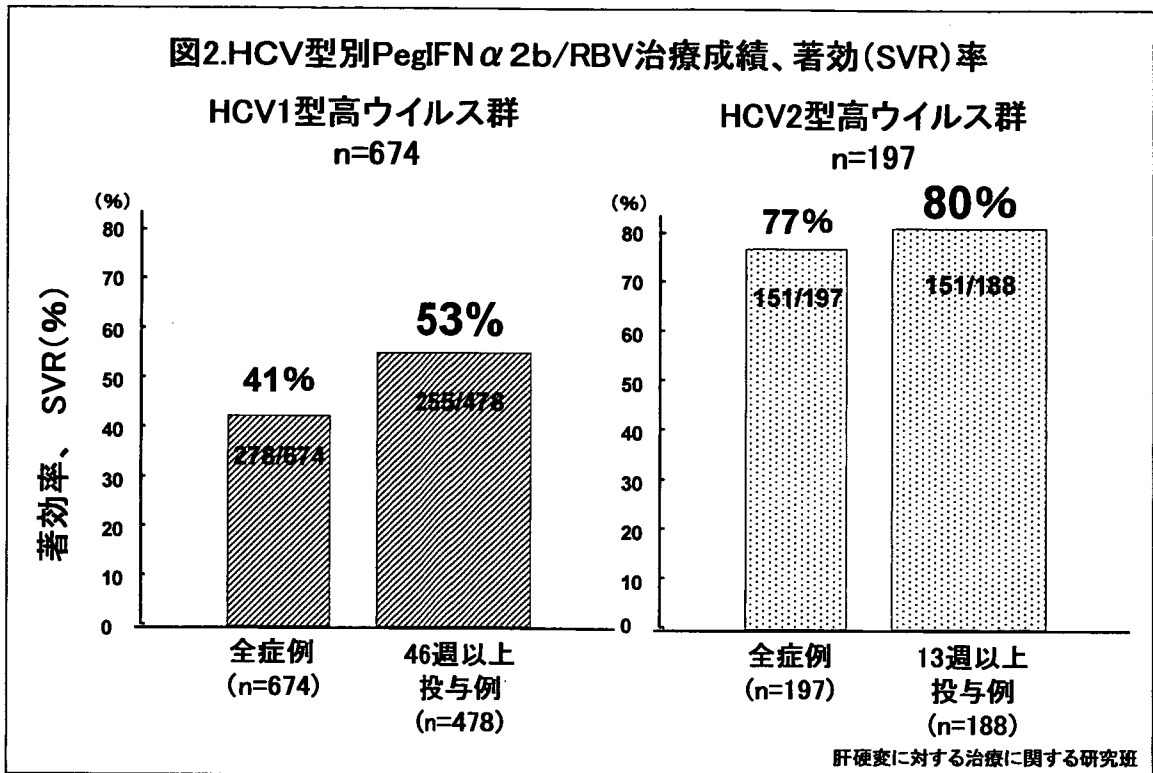
2004年12月から2006年12月までの期間、26の国立病院機構肝疾患専門医療施設内にてPegIFNとリバビリン併用療法が導入されたC型慢性肝炎症例 (肝硬変例を含む) のうち1083例 (HCV 1型 824例、2型 259例) が本解析対象例として登録された (図1)。



HCV 1型高ウイルス (100 KIU/ml) 群で標準的治療をおこなった674例でのSVR (Sustained Viral Response:治療後24週目血中HCV-RNA陰性) 率は、全対象で41% (278/674)、46週以上治療例では53% (255/478)であった。一方、HCV 2型高ウイルス (100 KIU/ml) 群のSVR率は、全対象で77% (151/197)、46週以上治療例では80% (151/188)であった (図2)。

HCV 1型高ウイルス群を対象に、治療期間と治療効果との関連を検討した。23週間

未満に治療を中断した84例 (対象例の12.5%) ではSVRは1例もなく (0%)、23週間以上46週間未満に治療を中止した112例 (対象例の16.7%) ではうち23例 (21%) がSVRと、ともに低いSVR率であったが、46週間以上治療をおこなった478例ではうち255例 (53%) がSVRとなった。23週間未満に治療を中断した84例の治療中断理由の55%は副作用、18%はウイルス学的反応がない、29%はその他の理由であった (図3)。

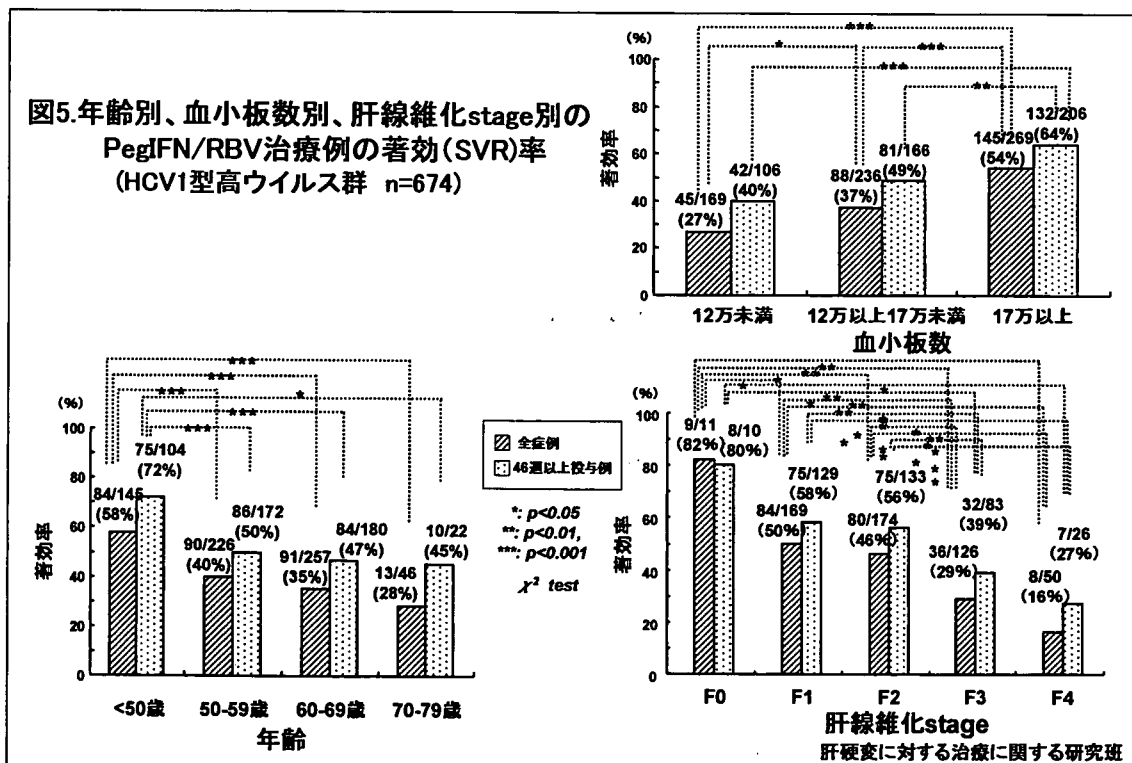
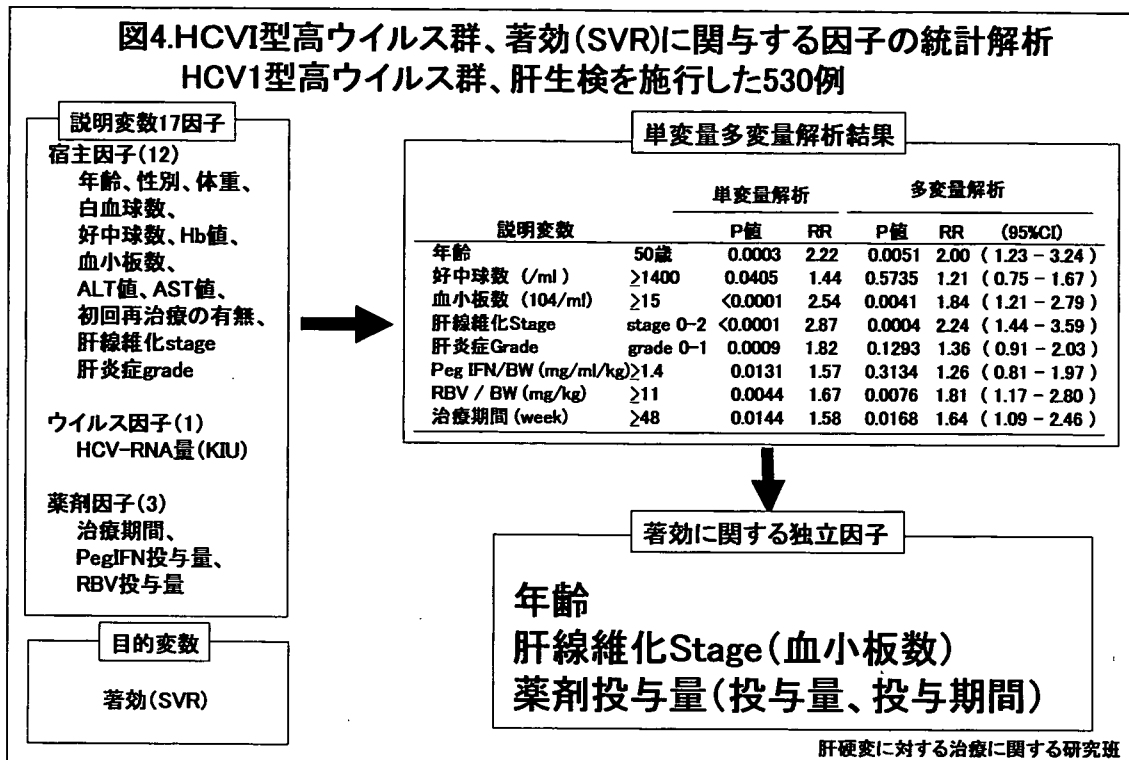


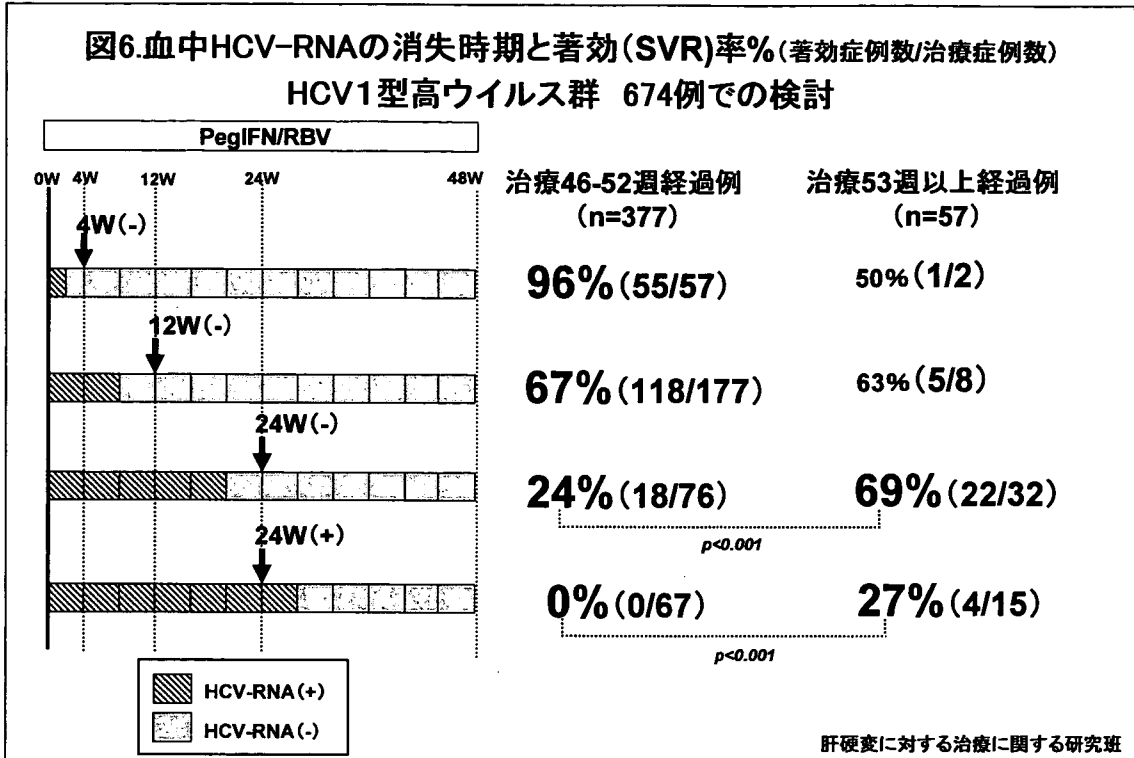
HCV 1型高ウイルス群で治療前に肝生検を施行した530例を対象としてSVRに関する多変量解析をおこなったところ、1) 年齢、2) 血小板数 3) 肝線維化Stage、4) 体重あたりのリバビリン量 (RBV/BW)、5) 治

療期間の5つの因子が有意な因子として抽出された。著効 (SVR) に関する因子をまとめると、1) 年齢、2) 肝線維化stage (血小板数)、3) 薬剤投与量 (投与量、投与期間) の3つが重要と考えられた (図4)。

年齢別、血小板数別、肝線維化Stageに、SVR率を図5に示す。F4肝硬変症例では、全体では16% (8/50)、46週間以上の投与例に限定しても27% (7/26) の低いSVR率であった。

46週間から52週まで治療をおこなったHCV 1型高ウイルス群を対象に、血中HCV-RNAの消失時期とSVR率との関連を検討した (図6)。RVR (Rapid Viral Response : 治療4週目の血中HCV-RNA陰性





化) 有り例ではSVR率96% (55/57)、EVR (Early Viral Response: 治療12週目の血中HCV-RNA陰性化) 有り例ではSVR率67% (118/177)、血中HCV-RNA12週陽性でかつ24週陰性例のSVR率24% (18/76)、血中HCV-RNA24週陽性例のSVR率0% (0/67)であった。EVRを満たさなかった例の中で、53週から72週間まで治療期間を延長して投与をおこなった例の治療成績は、血中HCV-RNA 12週陽性でかつ24週陰性例ではSVR率69% (22/32)、血中HCV-RNA 24週陽性例ではSVR率27% (4/15)であり、46~52週で治療を中止した例よりも延長投与例で有意に高いSVR率であった。

C-2. C型慢性肝炎、肝硬変に対するPegIFNとリバビリン併用療法治療成績のデータマイニング解析

データマイニングを用いて治療効果に関する因子の検討および治療効果予測式の作成をおこなった。データマイニング (Data

mining) とは、統計学、パターン認識、人工知能等のデータ解析の技法を大量のデータに網羅的に適用することで知識を取り出す技術の総称であり、DMと略して呼ばれる事もある。通常データの扱い方からは想像が及びにくい、発見的 (heuristic) な知識獲得が可能であるという期待を含意していることが多いと言われている。統計解析とデータマイニングの概念の対比表を図7に、データマイニング解析RBF (Radical Basis Function) の概要をを図8に示す。

HCV 1型高ウイルス群674例を対象として17の説明変数を用いて目的変数をSVRとしてデータマイニング解析 (決定木法) をおこなった (図9)。決定木法では、1) 治療期間276日か否か、2) 血小板数が15万未満か否か、3) 年齢が48歳か否かの他、4) 薬剤投与量等で、SVR率7~100%の集団に区分することが可能で、その精度は74.5% (502/674) であった。

図7.データマイニングとは、

データマイニング(Data mining)とは、統計学、パターン認識、人工知能等のデータ解析の技法を大量のデータに網羅的に適用することで知識を取り出す技術。DMと略して呼ばれる事もある。通常のデータの扱い方からは想像が及びにくい、発見的(heuristic)な知識獲得が可能であるという期待を含意していることが多い。ウィキペディア(Wikipedia)から引用

統計解析: 多変量解析

データマイニング

限られたサンプルから
仮説を検証する。

膨大なデータから網羅的に
高速探索し、精緻に解析して
知識を発見する。

仮説検証型

知識発見型

近似的な定式化

厳密な定式化

特定の線形関数

任意の非線形関数

$$y=f(x)=a+bX$$

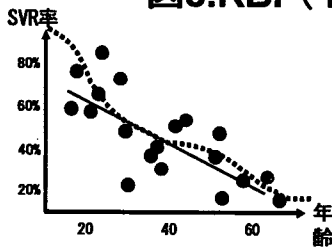
$$y=f(x)=\sum_{i=1}^n \left\{ w_i \cdot e^{-(x-c)^2/(2\sigma^2)} \right\}$$

ガウス関数

W=重み付けの係数

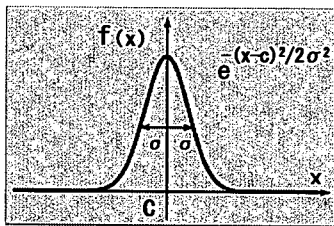
肝硬変に対する治療に関する研究班

図8.RBF (Radial Basis Function) の理論



➔ RBF手法では、ガウス関数を使って回帰曲線を引き、値を予測する。

ガウス関数とは、以下の式によって指数関数的な変化を示す関数

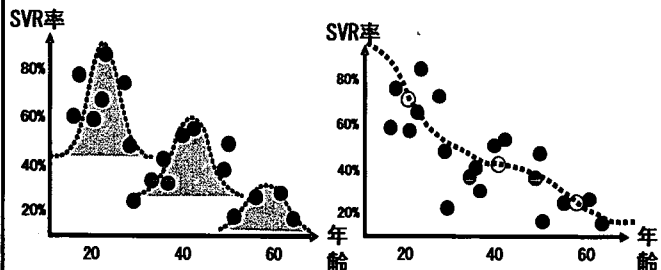


c = 中心値 (ガウスの位置を決定する)

σ = 標準偏差 (ガウスの形状を決定する)

RBF (ラジアル・ベシス関数) 手法

基本となるガウス関数に重み付けをした関数を複数個足したもの



RBFの式

$$f(x)=\sum_{i=1}^n \left\{ w_i \cdot e^{-(x-c)^2/(2\sigma^2)} \right\}$$

ガウス関数

W=重み付けの係数

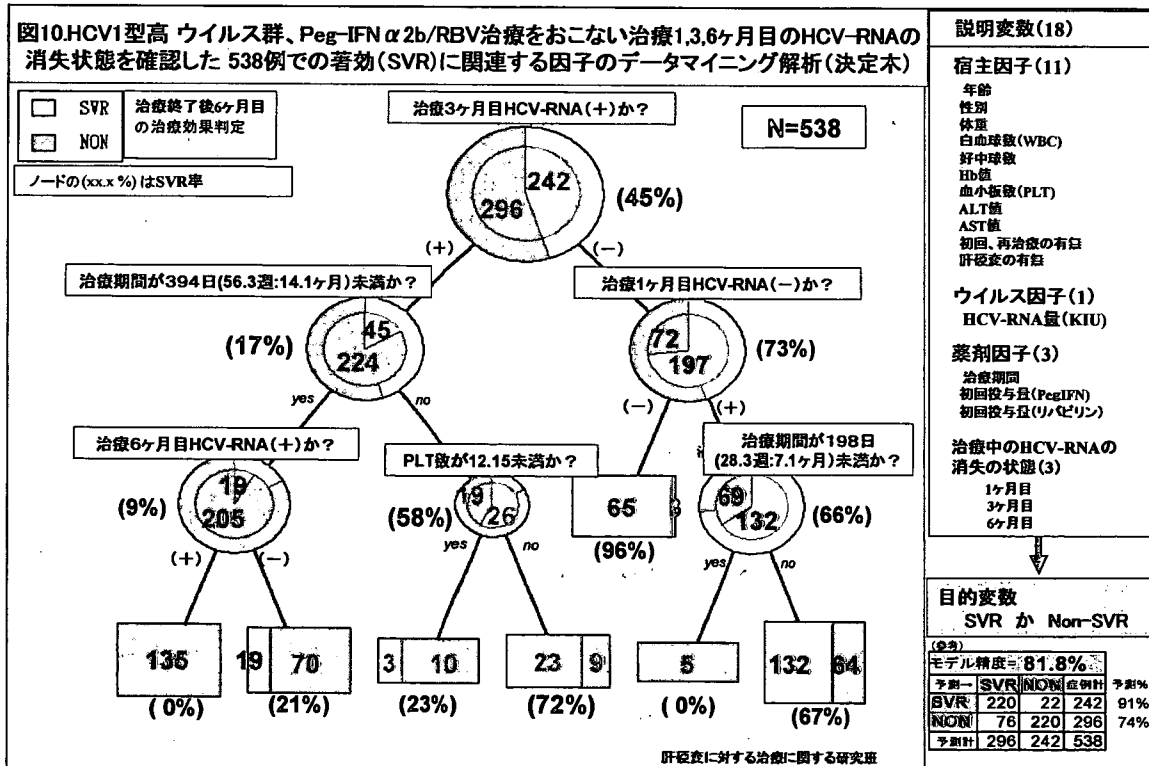
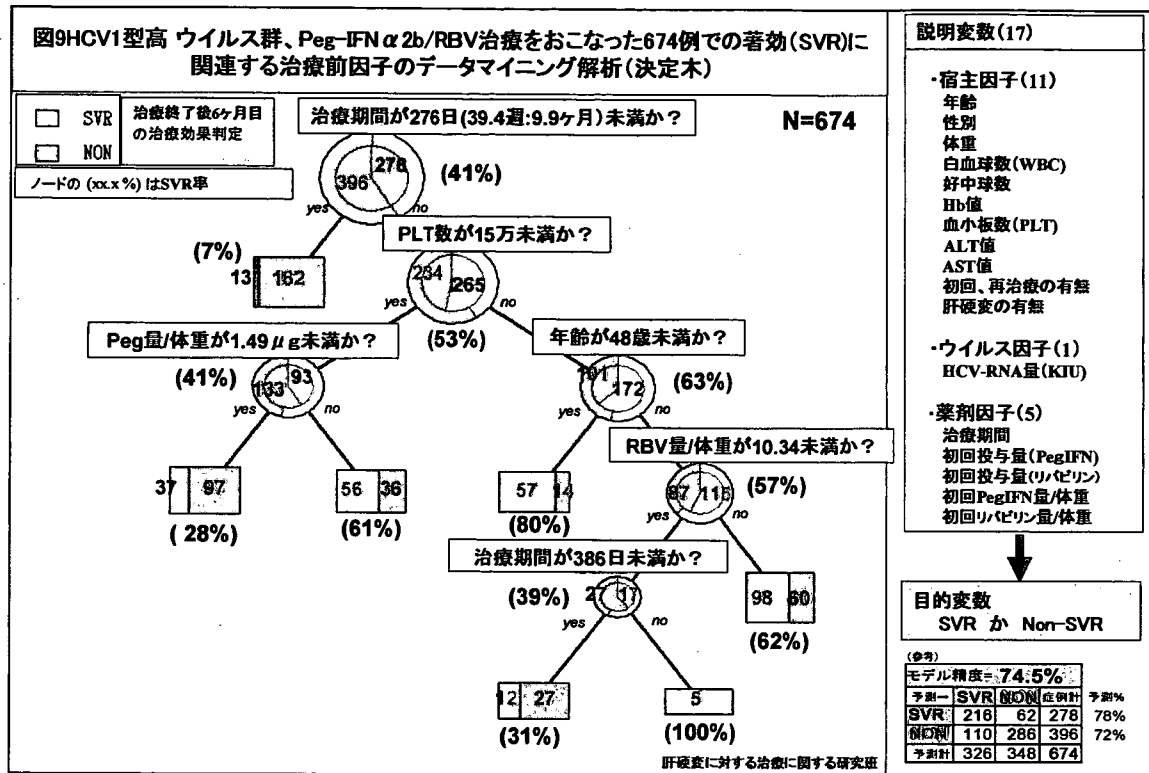
①各領域に対して、RBFの中心値cと標準偏差σを自動的に求める

②連立一次方程式を解いてwを求める

肝硬変に対する治療に関する研究班

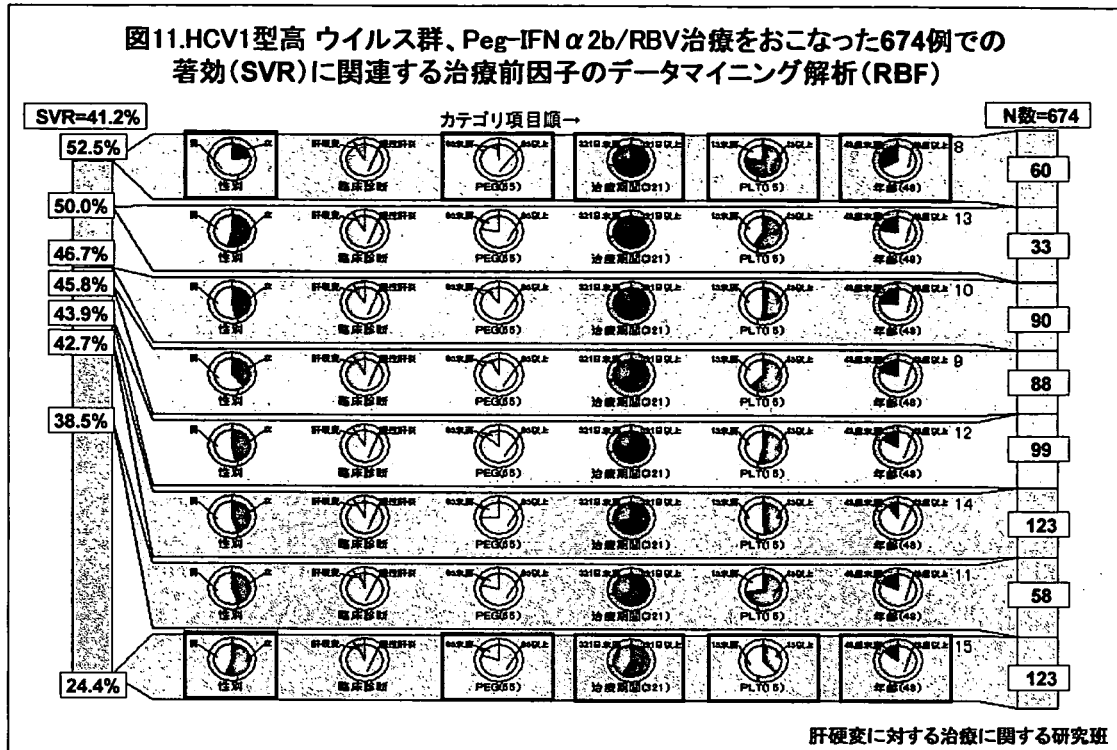
治療1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月目の血中HCV-RNAの消失状態も加えた18説明変数を用いて、538例を対象に目的変数をSVRとしてデータマイニング解析(決定木法)をおこなった(図10)。治療3ヶ月目の血中HCV-RNAの消失状態が、最も重要な因子として決定木法での上位因子として抽出され

た。興味深い点は、治療3ヶ月目の血中HCV-RNA陽性例全体では17%(45/269)のSVR率が、治療期間394日以上例では58%(26/45)に上昇した点である。このことはEVRの条件を満たさない場合に、延長投与することでのSVR率の向上が期待できることを示唆していた。



HCV 1型高ウイルス群674例を対象として、17の説明変数を用いて目的変数をSVRとしてデータマイニング解析 (RBF: Radical Basis Function) をおこなったもの

が図11である。SVR率52.5%から24.4%の8つの集団に区分され、図11はそれぞれの集団の特徴を表示している。



C-3. C型慢性肝炎、肝硬変に対するPegIFNとリバビリン併用療法のSVR率の予測式の作成

HCV 1型高ウイルス群を対象にデータマイニング解析(決定木法)と変数選択法を用いた重回帰分析を組み合わせて下記のようなSVR率の予測式を作成した(図12)。

$$(SVR) \% = 42.95a + 20.84b - 0.5065c$$

+ 15.99d - 11.05e + 15.91f + 0.002682g、
 (a: 治療期間276日以上→1、276日未満→0、
 b: 年齢48歳未満→1、48歳以上→0、c: 体重(kg)、
 d: ペグIFN量75μg以上→1、75μg未満→0、
 e: 血小板数15万未満→1、15万以上→0、
 f: 診断慢性肝炎→1、肝硬変→0、
 g: 白血球数)、なお本予測式を生成した際の精度は71.2%(480/674)である。

図12.HCV1型高 ウイルス群、Peg-IFN α 2b/RBV治療をおこなった674例での著効(SVR)に関連する治療前因子の重回帰分析(stepwise regression)

$$\text{著効率(SVR)\%} = 42.95a + 20.84b - 0.5065c + 15.99d - 11.05e + 15.91f + 0.002682g$$

採用
7変数

a: 治療期間	276日以上→1、	276日未満→0
b: 年齢	48歳未満 →1、	48歳以上 →0
c: 体重 (kg)		
d: PEG量	75 μg以上→1、	75 μg未満→0
e: 血小板数	15万未満→1	15万以上→0
f: 診断	慢性肝炎 →1、	肝硬変 →0
g: WBC(白血球数)		

肝硬変に対する治療に関する研究班

重回帰分析を用いての実際の症例でのSVR率の算出を図13に、決定木法、RBF手法、重回帰分析法の3法を用いての予測SVR率を図14に示す。3法の治療効果予測結果は、3法とも予測結果が的中したC群(480例のう

ち380例79.2%が判定一致)と3法のいずれの方法を用いても予測結果が的中しなかったH群(480例のうち100例20.8%)などが存在した(図15)。

図13.重回帰分析 (stepwise regression)での予測SVR率の算出

著効率(SVR)%=42.95a+20.84b-0.5065c+15.99d-11.05e+15.91f+0.002682g

		女性	
a: 治療期間	276日以上→1、276日未満→0	337日	42.95 X 1 = 42.95
b: 年齢	48歳未満 →1、48歳以上 →0	36歳	20.84 X 1 = 20.84
c: 体重 (kg)		67.6kg	-0.5065 X 67.6 = -34.23
d: ペグIFN量	75 μg以上→1、75 μg未満→0	100 μg	15.99 X 1 = 15.99
e: 血小板数	15万未満→1、15万以上→0	19.4万	-11.05 X 0 = 0
f: 診断	慢性肝炎 →1、肝硬変 →0	慢性肝炎	15.91 X 1 = 15.91
g: 白血球数		6000	0.002682 x 6000 = 16.09

予測SVR率 → 77.55%

図14.決定木法、RBF法、重回帰分析での予測SVR率の算出の実際

Q1 以下の患者さんの効果判定は、SVR / non SVR どちらでしょうか？

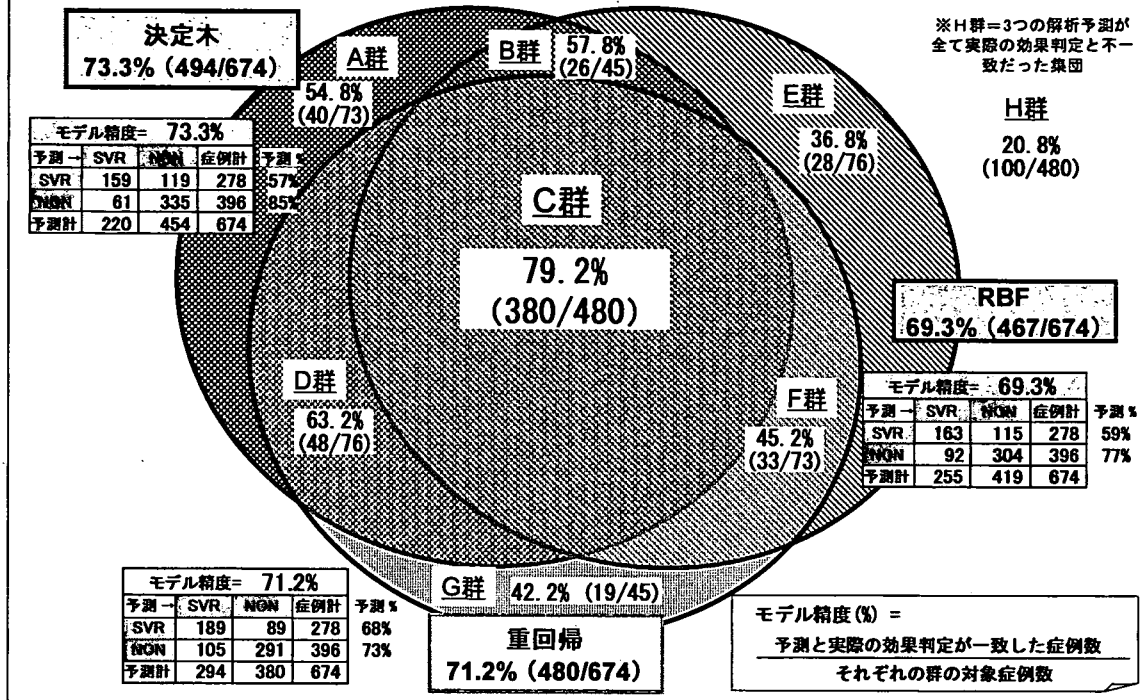
年齢	性別	体重 (Kg)	白血球数	好中球数	Hb (g/dl)	PLT (万)	ALT (IU)	AST (IU)	初回/再治療	臨床診断	ウイルス量(KIU)	治療期間(日)	PEGIFN量(μg)	RBV量(mg)
36	女	67.6	6000	2784	13.8	19.4	30	33	初回	慢性肝炎	2600	337	100	800

→	決定木法による 予測SVR率 80.0%	RBF法による 予測SVR率 89.7%	重回帰分析による 予測SVR率 77.5%
---	-------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

A1 この患者さんの実際の効果判定は → **SVR、著効**

肝硬変に対する治療に関する研究班

図15.3解析手法による効果判定予測(674件)の「的中率」全体像



以上まとめると、HCV 1型高ウイルス例でのPegIFNとリバビリン併用療法の治療成績には、1) 治療期間、2) 年齢、3) 体重、4) 血小板数や白血球数、5) 肝硬変の有無、6) 薬剤投与量などが大きく関与する。特に肝硬変症例は血小板数や白血球数が少ないことから、十分なPegIFNを投与することが困難である。また、概して48歳以上の高齢者に多く、副作用の出現などによって、予定の治療期間の途中で治療を中断する例が少なくない。

SVR率の予測式からは、血小板数や白血球数の少ない50歳以上の肝硬変症例でのPegIFNとリバビリン併用療法のSVR率は低いことから、現行の治療法を用いてウイルスを駆除することは極めて困難である。F4肝硬変症例に対するIFN療法では、IFNの抗ウイルス効果に注目するだけでなく、IFNのもつ抗炎症効果や後述するように本研究班分担研究者の矢野(久留米)らが示すようなIFNの抗腫瘍効果に期待して、発癌抑制を目指すべきである。

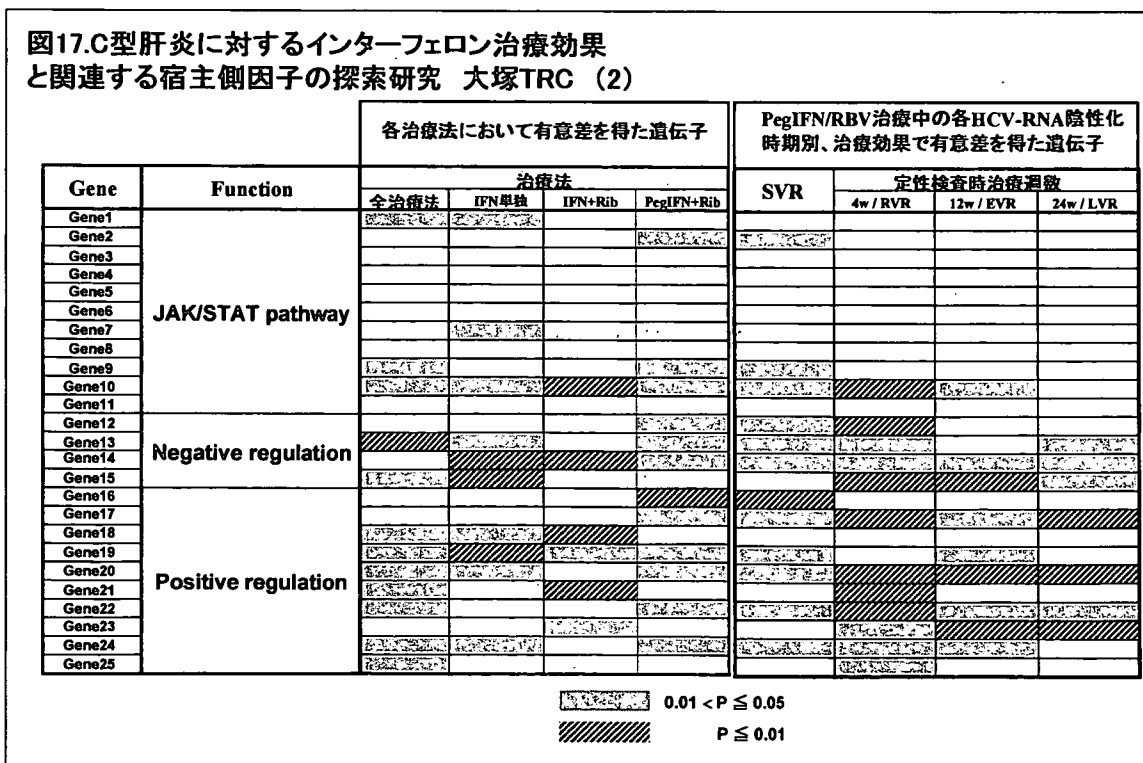
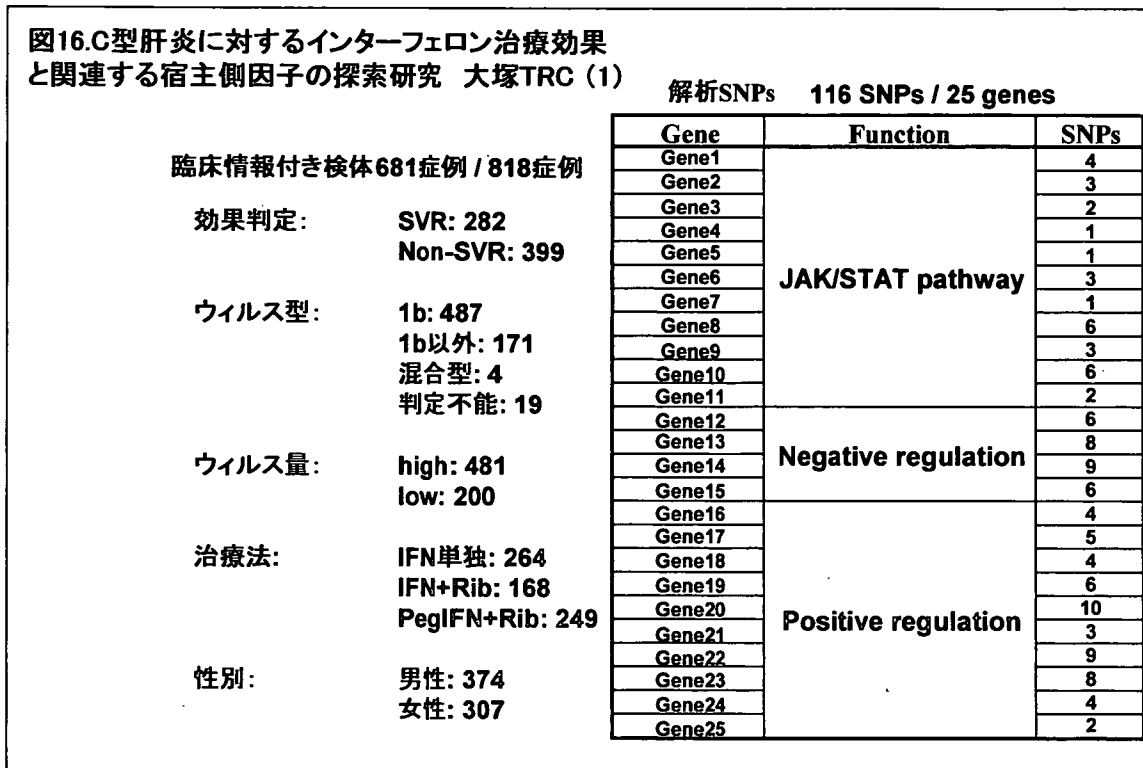
C-4. C型肝炎IFN治療に関連する薬物応答性遺伝子の検討

C型肝炎IFN治療に及ぼす因子は、大きく、ウイルス因子(ウイルスの型と量)、薬剤因子(IFNの種類、投与量、投与期間、リバビリン併用の有無など)、宿主因子(患者の年齢、性、肝線維化の程度、薬剤感受性の遺伝的要因、個人の資質、遺伝多型:SNPなど)の3つの要素に分類される。C型肝炎IFN治療効果に関して、ウイルス因子は極めて重要な因子であることは明らかとなっているも宿主因子に関しては断片的な解析がおこなわれているに過ぎない。今までにMxA、IL10、IRF1のプロモーター領域のSNPやハプロタイプ、IFNAR1(IFNレセプター)のマイクロサテライト配列がIFN治療効果に関係したと報告されているも、いずれも少数のSNPを統計学的手法で解析したものである。

今回、C型肝炎IFN治療に関連する薬物応答性遺伝子の検討に関しては、IFNシグナルに関連する25遺伝子、116箇所のSNP解析を大塚TRCとの共同研究としておこなった。解析対象は、SNP解析症例のうち治療効果が明らかな681例である(図16)。IFN単独治療、IFN α 2bとリバビリン併用治療、PegIFN α 2bとリバビリン併用治療につい

て、各治療法特異的にSVRに相関するSNPまたはハプロタイプを含んでいる遺伝子と、全ての治療法で共通して相関するSNPまたはハプロタイプを含んでいる遺伝子が認められた。また、PegIFN α 2bとリバビリン併用治療では、RVR、EVR、LVR (Late viral

responder) 毎に特異的に相関するものと、共通して相関するものとが認められ、治療早期の薬物反応性の違いがIFNシグナルに関する遺伝子上の多型によって規定されている可能性が示唆された (図17)。



C-5. 分担研究者 研究協力者の研究報告

石橋分担研究者（長崎医療センター）：PegIFN α 2a/RBV併用療法のEVRに寄与する因子について解析をおこない、HCV Coreのアミノ酸変異がEVRに関与している可能性を示した。

古賀分担研究者（嬉野医療センター）：B型慢性肝炎に対するエンテカビルの治療成績を提示した。

小林分担研究者（中信松本病院）：肝癌症例の予後に関して解析をおこない、HBV関連肝癌で長期生存例が少なくないことを報告した。

林分担研究者（災害医療センター）：C型慢性肝炎肝硬変のIFN難治例に対する新たな治療法として、リバビリン漸増ペグIFN併用療法をおこない、その有用性について検討し報告した。

中牟田分担研究者（九州医療センター）：PegIFN α 2b/RBV併用療法中のHCV Core抗原の動態評価が治療効果予測に有用であることを示した。

加藤分担研究者（大阪医療センター）：PegIFNとリバビリン併用療法でLate Responderに対する72週延長投与の有効性を検討し報告した。

矢倉分担研究者（東京病院）：肝硬変症例で複数回肝生検施行例の中から、組織所見改善例を抽出して、その特徴を明らかにした。

高野分担研究者（呉医療センター）：70歳以上の高齢者でのPegIFNとリバビリン併用療法の治療成績に関して、薬剤通常量投与群と減量投与群の2群間比較をおこない検討をおこなった。高齢者を対象とした場合の本薬剤の効果的な投与方法について具体的な提案をおこなった。

脇岡分担研究者（大阪南医療センター）：HBs抗原陰性化後に肝癌を発症した例の特徴に関して詳細に検討し報告した。

室分担研究者、本田浩一研究協力者（大分医療センター）：PegIFN α 2b/RBV併用療法の治療の実際について詳細な検討をおこない報告した。

小松分担研究者（横浜医療センター）：PegIFN α 2b/RBV併用療法の治療成績、HCV Coreのアミノ酸変異と治療効果に関して検討をおこない報告した。

正木分担研究者（国際医療センター）：PegIFN α 2b/RBV併用療法の治療効果にかかわる因子を詳細に分析し、治療成績向上にむけての治療指針を具体的に提示した。

太田分担研究者（金沢医療センター）：B型慢性肝炎に対するラミブジン、アデホビル、エンテカビル治療の治療経過を検討し、報告した。

増本分担研究者、佐藤丈顕研究協力者（小倉病院）：PegIFNとリバビリン併用療法でのIFN-AC比（＝全治療期間のIFN総投与量）/（HCV-RNA陰性化時までのIFN総投与量）がSVRに及ぼす影響について詳細に検討し報告した。

米田分担研究者（京都医療センター）：HCV 2型症例に対するIFN単独治療、IFN/RBV併用療法の治療成績について解析をおこない、治療抵抗例の原因を検討し報告した。

中尾分担研究者（長崎大学）：慢性肝炎における制御性T細胞の関与について、免疫組織染色を用いて肝組織レベルで検討し報告した。

矢野分担研究者（久留米大学）：ヒト肝癌細胞ににおけるIFN誘導性アポトーシス関連遺伝子についてマイクロアレイ法を用いて解析をおこない、ミトコンドリア系のアポトーシス誘導分子のXAF-1が肝癌細胞のアポトーシス誘導に重要な役割を果たしている可能性を報告した。

D. 結論

1) 26の国立病院機構肝疾患専門医療施設でPegIFN α 2bとリバビリン併用療法をおこなったC型慢性肝炎症例(肝硬変例を含む)1083例(HCV 1型 824例、2型 259例)を登録し治療成績と治療効果予測因子に関して解析をおこなった。

2) HCV 1型高ウイルス(100 KIU/ml)群で標準的治療をおこなった674例でのSVR(Sustained Viral Response:治療後24週目血中HCV-RNA陰性)率は、全対象で41%(278/674)、46週以上治療例では53%(255/478)であったがF4肝硬変症例では16%(8/50)~27%(7/26)と低値であった。一方、HCV 2型高ウイルス(100 KIU/ml)群のSVR率は、全対象で77%(151/197)、46週以上治療例では80%(151/188)であった。

3) HCV 1型高ウイルス群を対象にData mining analyses(Decision tree method)とStepwise multiple regression analysesを組み合わせた結果、下記のようなSVR率の予測式を作成した。(SVR) % = 42.95a + 20.84b - 0.5065c + 15.99d - 11.05e + 15.91f + 0.002682g、(a:治療期間276日以上→1、276日未満→0、b:年齢48歳未満→1、48歳以上→0、c:体重(kg)、d:ペグIFN量75 μ g以上→1、75 μ g未満→0、e:血小板数15万未満→1、15万以上→0、f:診断慢性肝炎→1、肝硬変→0、g:白血球数)、なお本予測式を生成した際の精度は71.2%(480/674)である。

4) HCV 1型高ウイルス群F4肝硬変症例のSVR率は10~20%代と低く、現行の治療法でウイルスを駆除することは極めて困難である。F4肝硬変症例に対するIFN療法では、IFNの抗ウイルス効果に注目するだけでなく、IFNのもつ抗炎症効果や本研究班分担研究者の矢野(久留米)らが示すようなIFNの抗腫瘍効果に期待して、発癌抑止を目指すべきである。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H, Furukawa R, Ohba K, Omagari K, Kusumoto Y, Yanagi K, Inoue O, Kinoshita N, Ishibashi H, Yano M, Eguchi K. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. *Liver Int.* 2008 Apr;28(4):519-24.
- 2) Takii Y, Abiru S, Fujioka H, Nakamura M, Komori A, Ito M, Taniguchi K, Daikoku M, Meda Y, Ohata K, Yano K, Shimoda S, Yatsushashi H, Ishibashi H, Migita K. Expression of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2007 Sep;27(7):989-96.
- 3) Shinkai N, Tanaka Y, Ito K, Mukaide M, Hasegawa I, Asahina Y, Izumi N, Yatsushashi H, Orito E, Joh T, Mizokami M. Influence of hepatitis B virus X and core promoter mutations on hepatocellular carcinoma among patients infected with subgenotype C2. *J Clin Microbiol.* 2007 Oct;45(10):3191-7.
- 4) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, Okanoue T, Yatsushashi H, Nagaoka S, Suzuki F, Kobayashi M, Chayama K, Imamura M, Yotsuyanagi H, Nakaoka S, Maki N, Kawata S, Kumada H, Iino S, Kiyosawa K. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res.* 2007 Aug;37(8):661-6.
- 5) Tanikawa K, Kage M, Komuta M, Nakashima O, Yano H, Yatsushashi H, Kojiro M. Pathological analysis of oxyphilic granular hepatocytes and

hepatocellular mitochondria in chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2007 Jun;37(6):425-32.

6) 八橋 弘：肝癌撲滅をめざしたウイルス肝炎の治療戦略. *Medical Practice* 24(4)：594-601, 2007.

7) 八橋 弘, 浜田るみこ, 福田実可, 矢野公士, 阿比留正剛：C型肝炎ウイルス抗体キット『Eテスト「TOSOH」II (HCVAb)』の基礎的および臨床的検討. *医学と薬学* 58(3)：459-466, 2007.9.

8) 八橋 弘, 長岡進矢：特集／B型肝炎の新たな治療展開, B型肝炎の自然史・病態理解, B型肝炎の自然経過. *内科* 100(4)：635-638, 2007.10.

9) 八橋 弘, 長岡進矢, 阿比留正剛：HBVの自然経過と治療方針について. *日本消化器病学会雑誌* 104(10)：1450-1458, 2007.10.

10) 西浦哲哉, 渡辺秀明, 河野義彦, 伊東正博, 長岡進矢, 大畑一幸, 矢野公士, 藤本俊史, 八橋 弘, 松岡陽治郎, 石橋大海：B型肝炎ウイルス関連慢性肝疾患における肝USスコアを用いた肝癌発生率の推定. *肝臓* 48(6)：264-271, 2007.

11) 熊田博光 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院肝臓センター), 清澤研道, 小林万利子, 小山富子, 田中榮司, 中尾瑠美子, 松本晶博, 安田清美, 八橋 弘, 吉澤浩司, 飯野四郎：高感度HCV抗原測定用試薬「ARCHITECT HCV Ag」の基礎的・臨床的評価. *消化器科* 45(4)：454-466, 2007.10.

12) 八橋 弘：肝癌進展抑制を目的とした病診連携の重要性—高齢化する患者とその発癌率. *日医雑誌* 136(10)：CM II 13-16, 2008.1.

13) 八橋 弘, 中尾瑠美子, 福田実可, 田浦直太, 矢野公士, 阿比留正剛, 石橋大海：HCV—肝硬変への治療—, C型肝炎と抗ウイルス療法. 第26回犬山シンポジウム B型, C型肝炎治療における新たな問題点, 犬山シ

ンポジウム記録刊行会編, *メディカル・ジャーナル社*, 東京, pp.130-136, 2008.1.20, 237頁

2. 学会発表

なし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

200728005B ($\frac{2}{2}$)

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)

肝硬変に対する治療に関する研究

平成17年～19年度

総合研究報告書
(2/2)

論 文 集

主任研究者

八 橋 弘

平成 20(2008)年 3 月

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊与田賢也, 結城暢一, 山本佳司, 加藤道夫	消化器3 ウイルス性肝炎 急性肝炎の診断と治療(各論): (2) B型急性肝炎とB型慢性肝炎急性増悪		最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 27	最新医学社		2005	80-87
八橋 弘, 中尾 瑠美子, 福田実可, 田浦直太, 矢野公士, 阿比留正剛, 石橋大海	HCV-肝硬変への治療- C型肝硬変と抗ウイルス療法	犬山シンポジウム記録刊行会	B型, C型肝炎治療における新たな問題点	メディカル・ジャーナル社	東京	2008	130-136

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
八橋 弘	インターフェロンの治療効果予測-SNPとデータマイニングを用いた解析	肝臓	46(10)	599-603	2005
福田実可, 八橋 弘, 矢野公士, 大黒 学, 石橋大海, 竹崎英一, 脇岡泰三, 酒井浩徳, 室 豊吉, 正木尚彦, 小松達司, 森本日出雄, 竿代丈夫, 増本陽秀, 袖山 健, 島田昌明, 山東剛裕, 渡部幸夫, 千田信之, 大原行雄, 山下晴弘, 原田英治	高感度HCV-Core抗原定量試薬の基礎的検討と臨床的有用性	医学と薬学	54(5)	677-682	2005
Taura N, <u>Yatsubashi H</u> , <u>Hamasaki K</u> , <u>Nakao K</u> , <u>Daikoku M</u> , <u>Ueki T</u> , <u>Yano K</u> , <u>Matsumoto T</u> , <u>Ishibashi H</u> , <u>Eguchi K</u>	Increasing hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma mortality and aging: Long term trends in Japan.	Hepato Res.	34	130-134	2006
Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanou T, Minami M, Chayama K, Imamura M, <u>Yatsubashi H</u> , Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K, HBV Core-Related Antigen Study Group	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance.	Liver International.	26	90-96	2006
Tien LT, Ito M, Nakao M, Niino D, Serik M, Nakashima M, Wen CY, <u>Yatsubashi H</u> , <u>Ishibashi H</u> .	Expression of beta-catenin in hepatocellular carcinoma.	World J Gastroenterol.	11(16)	2398-2401	2005

Michitaka K, Horiike N, Chen Y, <u>Yatsubashi H</u> , Yano M, Kojima N, Ohkubo K, Tanaka Y, Yamamoto K, Ohno N, Onji M.	Infectious source factors affecting the severity of sexually transmitted acute hepatitis due to hepatitis B virus genotype C.	Intervirol. 48(2-3)	112-119	2005	
Ikeda M, Fujiyama S, Tanaka M, Sata M, Ide T, <u>Yatsubashi H</u> , Watanabe H.	Risk factors for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C after sustained response to interferon.	J Gastroenterol.	40(2)	148-156	2005
Jutavijittum P, Jiviriyawat Y, Yousukh A, <u>Hayashi S</u> , Toriyama K.	Evaluation of a hepatitis B vaccination program in Chiang Mai, Thailand.	Southeast Asian J Trop Med Public Health.	36(1)	207-212	2005
Nakamuta M, Kotoh K, Tanabe Y, Kajiwarra E, Shimono J, Masumoto A, Maruyama T, Furusho N, Nomura H, <u>Sakai H</u> , Takahashi K, Azuma K, Shimoda S, Enjoji M, Hayashi J.	Body surface area is an independent factor contributing to the effects of lamivudine treatment.	Hepatol. Res.	31	13-17	2005
Kotoh K, Nakamuta M, Fukushima M, Matsuzaki C, Enjoji M, <u>Sakai H</u> , Nawata H.	High relative fat-free mass is important for maintaining serum albumin levels in patients with compensated liver cirrhosis.	World J Gastroenterol.	11	1356-1360	2005
Kotoh K, Nakamuta M, Morizono S, Kohjima M, Arimura E, Fukushima M, Enjoji M, <u>Sakai H</u> , Nawata H.	A multi-step, incremental expansion method for radio frequency ablation: optimization of the procedure to prevent increases in intra-tumor pressure and to reduce the ablation time.	Liver Int.	25	542-547	2005
Takeshita M, <u>Sakai H</u> , Okamura S, Oshiro Y, Higaki K, Nakashima O, Uike N, Yamamoto I, Kinjo M, Matsubara F.	Splenic large B-cell lymphoma in patients with hepatitis C virus infection.	Human Pathology.	36	878-885	2005
<u>加藤道夫</u>	アデホビル	臨牀消化器内科	20	613-616	2005
<u>加藤道夫</u>	B型慢性肝炎治療の最前線 インターフェロン療法	総合臨牀	54(3)	541-547	2005
Yuki N, Matsumoto S, Tadokoro K, Mochizuki K, <u>Kato M</u> , Yamaguchi T	Significance of liver negative-strand HCV RNA quantitation in chronic hepatitis C.	J Hepatol.	44	302-309	2006
<u>加藤道夫</u>	B型慢性肝炎の病態をどう把握し、治療方針を立てるか？	Medical Practice	23(1)	51-55	2006
Kamitsukasa H, <u>Harada H</u> , Tanaka H, Yagura M, Tokita H, Ohbayashi A	Late liver-related mortality from complications of trans fusion-acquired hepatitis C.	Hepatology.	41(4)	819-825	2005