

2009 33020A (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

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法  
に関する研究

平成21年度

総括研究報告書  
分担研究報告書  
(1/2)

研究代表者

八橋 弘

平成 22(2010)年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

1. 八橋 弘  
データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究 ..... 1

## II. 分担研究報告

1. 石橋 大海  
長崎医療センターにおけるC型慢性肝炎に対するPeg-IFN $\alpha$  2a+Ribavirin併用療法の治療成績 ..... 13
2. 小林 正和  
PegIFN $\alpha$  2b/RBV併用療法の治療成績 ..... 15
3. 林 茂樹  
1型・高ウイルスC型慢性肝炎肝硬変に対する5剤併用IFN治療に関する研究  
..... 19
4. 中牟田 誠  
C型肝炎抗ウイルス療法における脂質モジュレーター併用療法の位置づけ ... 21
5. 三田 英治  
高齢者C型慢性肝炎に対するPeg-IFN $\alpha$  2b/リバビリン併用療法の治療成績と  
問題点 ..... 25
6. 矢倉 道泰  
C型肝炎の病態に及ぼす肥満の影響 ..... 32
7. 高野 弘嗣  
C型慢性肝炎に対するpegIFN $\alpha$  2b+ribavirin併用療法の治療成績  
—65歳以上と65歳未満の比較— ..... 35
8. 肱岡 泰三  
当院でのC型慢性肝炎1型高ウイルス量の難治例に対するPEG-IFN $\alpha$  2b/  
Ribavirin併用療法の治療成績 ..... 39
9. 室 豊吉  
用量調節法によるPEG-IFN $\alpha$  2a+リバビリン併用療法の検討 ..... 42
10. 小松 達司  
Genotype 1型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対するPEG-IFN $\alpha$  2b/RBV併用療  
法無効例におけるPEG-IFN $\alpha$  2a/RBV併用療法の有用性の検討 ..... 44
11. 正木 尚彦  
当科における1b、高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するペガシス・コペガス併  
用療法の治療成績 ..... 47

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1 2. | 太田 肇  |    |
|      | genotype1型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対するPeg-IFN $\alpha$ 2a+ribavirin併用療法<br>の早期ウイルス学的効果 (Peg-IFN $\alpha$ 2b+ribavirin併用療法との比較) | 51 |
| 1 3. | 佐藤 丈顕   |    |
|      | Peg-IFN $\alpha$ -2b/RBV併用療法において、1週目にHCV-RNAが1.2 LOG/ml未満で<br>ある症例に対する8週間短縮投与の検討                                    | 57 |
| 1 4. | 米田 俊貴   |    |
|      | 慢性C型肝炎に対するIFN治療著効判定後、HCV再陽性化を認めた2例  | 59 |
| 1 5. | 島田 昌明   |    |
|      | 当院におけるB型急性肝炎ウイルス遺伝子型の検討   | 63 |
| 1 6. | 中尾 一彦   |    |
|      | 慢性C型肝炎の肝組織におけるSOCS3の意義  | 66 |
| 1 7. | 矢野 博久   |    |
|      | IFNと分子標的薬併用投与による肝癌細胞株増殖抑制   | 70 |
|      |   |    |
| III. | 研究成果の刊行に関する一覧表  |    |
|      | 分冊 (2 / 2) 参照   |    |
|      |   |    |
| IV.  | 研究成果の刊行物・別刷   |    |
|      | 分冊 (2 / 2) 参照   |    |

# I . 総括研究報告

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）  
総括研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

研究代表者 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

新しい情報解析システムであるデータマイニングを用いて、効果的なウイルス肝炎に対する治療法を具体的に提示することを目的に、解析をおこない、平成21年度成果として下記の3点を明らかにした。

1. HBe抗原陽性B型慢性肝炎症例の1年後のHBeAg・Abのセロコンバージョンには、HBeAg量が強く関与する。
2. HCV1Hに対するC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン (PegIFN) とリバビリン (RBV) 併用療法の治療成績には、IL28B遺伝子多型が強く関与する。
3. 保険病名がC型慢性肝炎である外来通院患者のうち、36.5%から82.1%がIFN治療対象者である。

研究分担者

|       |                    |
|-------|--------------------|
| 石橋 大海 | 長崎医療センター           |
| 小林 正和 | まつもと医療センター<br>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           |
| 三田 英治 | 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            |
| 肱岡 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<br>戸山病院 |
| 太田 肇  | 金沢医療センター           |
| 佐藤 丈頭 | 小倉医療センター           |
| 米田 俊貴 | 京都医療センター           |
| 島田 昌明 | 名古屋医療センター          |
| 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 | 北海道医療センター<br>(旧：西札幌病院) |
| 眞野 浩  | 仙台医療センター               |
| 上司 裕史 | 東京病院                   |
| 古田 清  | まつもと医療センター<br>松本病院     |
| 葛下 典由 | 大阪医療センター               |
| 河野 博孝 | 呉医療センター                |
| 山下 晴弘 | 岡山医療センター               |
| 大藤 嘉洋 | 岡山医療センター               |
| 林 亨   | 善通寺病院                  |
| 国吉 政美 | 小倉医療センター               |
| 福島 伸良 | 九州医療センター               |
| 本田 浩一 | 大分医療センター               |
| 山下 勉  | 大分医療センター               |
| 平田 啓一 | 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                  |

|       |            |
|-------|------------|
| 平嶋 昇  | 名古屋医療センター  |
| 古賀 満明 | 嬉野医療センター   |
| 川副 広明 | 嬉野医療センター   |
| 高橋 正彦 | 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   |
| 鶴田 悟  | 別府医療センター   |
| 蒔田富士雄 | 西群馬病院      |
| 竹崎 英一 | 東広島医療センター  |
| 西村 英夫 | 道北病院       |
| 加藤 道夫 | 南和歌山医療センター |
| 宮明 寿光 | 長崎大学       |
| 矢野 公士 | 長崎医療センター   |
| 阿比留正剛 | 長崎医療センター   |
| 橋元 悟  | 長崎医療センター   |
| 斐 成寛  | 長崎医療センター   |
| 小森 敦正 | 長崎医療センター   |

## A. 研究目的

データマイニング (Data mining ;Dm) とは、過去のデータを解析し、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に探索し、精緻な解析が可能である。

一方、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン (PegIFN) とリバビリン (RBV) 併用療法の導入によってIFN難治例 (HCV1型高ウイルス症例：HCV1H) の著効 (Sustained Viral Response : SVR) 率は、10%以下から50~60%にまで改善したが、その一方で、高齢者、女性、肝線維化進展例などでは著効率が低いことが次第に明らかになりつつある。本治療効果には、ウイルス因子 (ウイルス量と型、ウイルス遺伝子変異)、薬剤因子 (種類、投与量、投与期間、総投与量)、宿主因子 (年齢、性、肝線維化の程度、

各種サイトカイン) 等の多因子が複雑に関与することから、それぞれの因子を独立ではなく多因子を複合させながら考察し病態を解明することが必要である。

また、2008年4月1日、国および各都道府県による肝炎対策事業としてB型およびC型慢性肝炎患者に対するインターフェロン (以下、IFN) 治療の公的助成制度が開始された。本制度が開始されて以後、本治療を受ける患者の医療費負担、経済的負担は軽減されたが、一方で、当初の予想ほどはIFN治療導入が進んでいないことが指摘されている。

平成21年度の本研究班のテーマとしては、

A-1. HBe抗原陽性B型慢性肝炎症例の1年後のHBeAg-Abのセロコンバージョンに関与する因子を明らかにする。

A-2. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン (PegIFN) とリバビリン (RBV) 併用療法の治療成績にIL28B遺伝子多型が関与すること、2009年に報告されたことを受けて、名古屋市立大学の田中靖人教授、国際医療センターの溝上雅史肝炎免疫研究センター長との共同研究として、本研究班登録症例でのIL28B遺伝子多型の関与を明らかにする。

A-3. IFN治療導入の妨げとなっている原因を明らかにする目的で、C型慢性肝炎患者の主治医を対象としたアンケート調査をおこない、保険病名がC型慢性肝炎である外来通院患者のうちIFN治療適応対象者の頻度を明らかにする。

以上の3点である。

## B. 研究方法

B-1. HBe抗原陽性B型慢性肝炎症例の1年後のHBeAg-Abのセロコンバージョン (SC) に関する検討では、長崎医療センターにて1991年1月から2005年12月までの期間に肝生検をおこなったHBe抗原陽性B型慢性肝炎症例237例を解析対象として、肝生検施行後、1年目の時点でのHBeAg-Abのセロコン

バージョン (SC) の有無と、それに関与する因子について検討した。

**B-2. 2004年12月から2009年3月末までの期間に国立病院機構30施設においてHCV1b型高ウイルス群 (HCV1H) に対するPegIFN/RBV併用療法の導入症例数1987例のうち、2009年11月までに治療効果判定可能であった1220症例での効果判定をおこなうとともに、そのうちPegIFN $\alpha$  2b/RBV併用療法の965例ではDm解析 (決定木法) をおこなった。さらにPegIFN $\alpha$  2b/RBV併用療法をおこない、IFN治療効果に関するゲノム研究参加に書面で同意がえられた183例を対象に、IL28Bの遺伝子多型 (SNP) と治療効果との関連を検討した。なおIL28Bの遺伝子多型 (SNP) の測定は、名古屋市立大学の田中靖人教授、国際医療センターの溝上雅史肝炎免疫研究センター長との共同研究として実施した。**

**B-3. IFN治療導入の妨げとなっている原因を明らかにする為に、国立病院機構に勤務する消化器内科医師101名を対象として、2009年4月6日から5月1日の期間、同施設の消化器内科外来通院中の保険病名がC型慢**

性肝炎である3827名に関する調査をおこない、IFN治療の適応対象者に関する頻度について検討した。

### C. 結果

#### C-1. HBe抗原陽性B型慢性肝炎症例の1年後のHBeAg-Abのセロコンバージョン (SC) に関する検討

解析対象は、長崎医療センターにて1991年1月から2005年12月までの期間に、肝生検をおこなったHBe抗原陽性B型慢性肝炎症例237例で、肝生検施行後、1年目の時点でのHBeAg-Abのセロコンバージョン (SC) の有無について検討した。1年目にSCした例は60例 (25.6%)、SCしなかった例は174例 (74.4%) であった。

肝生検時点の血液検査所見、肝組織所見、ウイルスマーカー、抗ウイルス剤の投与などの17因子を説明変数として肝生検後1年目の時点でのSCに寄与する因子を多変量解析で求めたところ、1. HBeAg量<500S/CO)、2. 肝実質炎の程度 (A3)、3. PC (nt.1896) 変異あり、4. CP (nt1762.1764) 変異ありの4因子が有意な因子として抽出された (図1)。

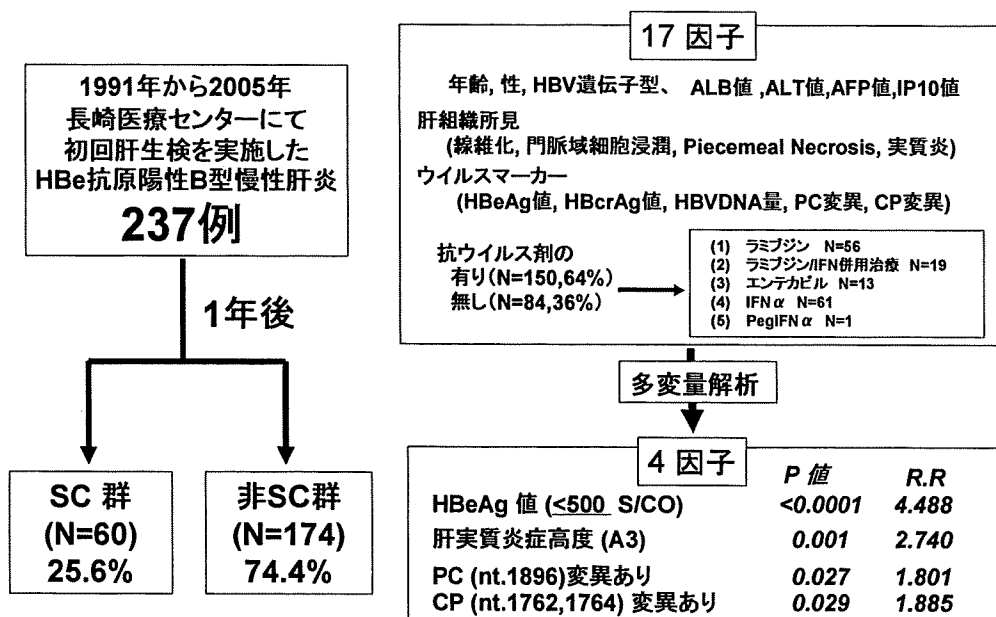
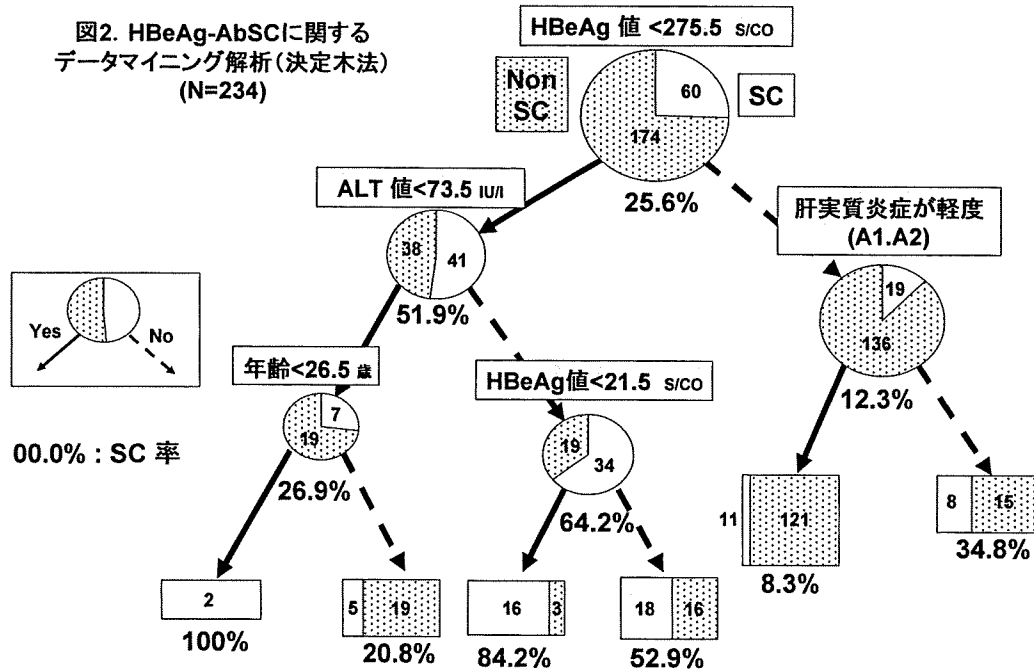


図1. HBe抗原陽性B型慢性肝炎におけるHBeAg-Ab SCに関する検討

上記と同一解析対象、同一の17の説明変数を用いてDm解析（決定木法）をおこなった結果が図2である。決定木法により、SC率25.6%の元の集団は、（HBeAg量<275.5 S/CO）でSC率51.9%と12.3%の2つの集団に分割され、次に、ALT値<73.5 IU/l）と肝

実質炎の程度（A1.A2）によってSC率が異なる集団へと分割された。

多変量解析、Dm解析結果から、観察開始1年後のHBeAg-AbのSCには観察開始時点のHBeAg量が強く関与することを明らかにした。



C-2. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン（PegIFN）とリバビリン（RBV）併用療法の治療成績およびIL28B遺伝子多型と治療効果との関連に関する検討

2004年12月から2009年3月末までの期間に、国立病院機構30施設においてHCV1Hに

対するPegIFN/RBV併用療法の導入症例数は1987例であった。PegIFNの種類、導入期間によって、P-A,P-B,P-C1と対象例を3つに区分した（図3）。1987例の男女数、平均年齢、年齢分布、肝生検施行例での所見は、図4に示すとおりである。

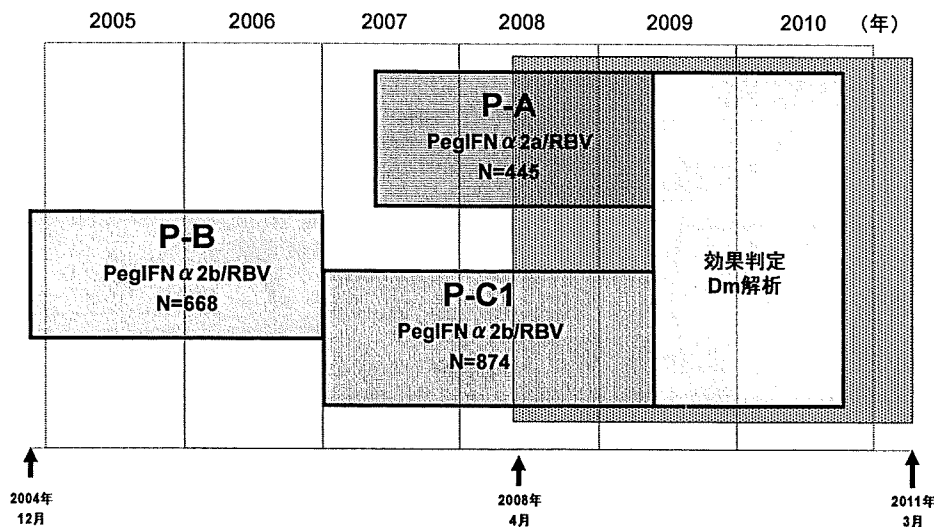


図3. HCV1H症例でのPegIFN/RBV併用療法治療症例の登録状況（N=1987）



| 施設        | 合計  |
|-----------|-----|
| 1 長崎医療    | 278 |
| 2 大阪医療    | 272 |
| 3 九州医療    | 203 |
| 4 京都医療    | 108 |
| 5 呉医療     | 102 |
| 6 熊本医療    | 86  |
| 7 国際医療    | 82  |
| 8 小倉医療    | 79  |
| 9 大阪南医療   | 74  |
| 10 大分医療   | 70  |
| 11 横浜医療   | 67  |
| 12 金沢医療   | 66  |
| 13 東京病    | 59  |
| 14 名古屋医療  | 54  |
| 15 南和歌山医療 | 53  |
| 16 西埼玉中央病 | 53  |
| 17 災害医療   | 46  |
| 18 東広島医療  | 39  |
| 19 相模原病   | 31  |
| 20 仙台医療   | 30  |
| 21 岡山医療   | 24  |
| 22 別府医療   | 22  |
| 23 徳野医療   | 22  |
| 24 まつもと医療 | 19  |
| 25 西群馬病   | 12  |
| 26 西札幌病   | 12  |
| 27 米子医療   | 9   |
| 28 道北病    | 7   |
| 29 東京医療   | 5   |
| 30 普通寺病   | 3   |

男性1024(52%) 平均年齢 56.1±11.4(18-77) F0-2:512、F3-4:258(34%)  
 女性 963(48%) 平均年齢 58.9± 9.4(18-81) F0-2:574、F3-4:214(27%)

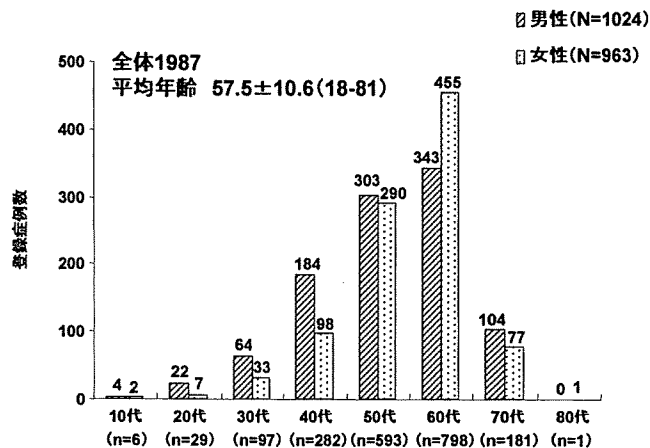


図4. P-A (Peg-IFN α 2a/RBV), P-B (Peg-IFN α 2b/RBV), P-C1 (Peg-IFN α 2b/RBV) 登録症例の年齢分布 (N=1987)

P-B, P-A, P-C1のそれぞれの対象群でのSVR率は、ITT, PP (46週以上治療群)の順で、P-Bでは41%、53%、P-Aでは45%と58%、P-C1では46%、65%であった (図5)。

療歴の頻度、治療期間など、背景因子が3群間で異なり、P-A群とP-C1群では、効果判定が終了していない症例が半数以上あることから、平成20年度の解析は、中間成績としてSVR率を提示するまでに留めた (図6)。

P-B, P-A, P-C1のそれぞれの群で、IFN治

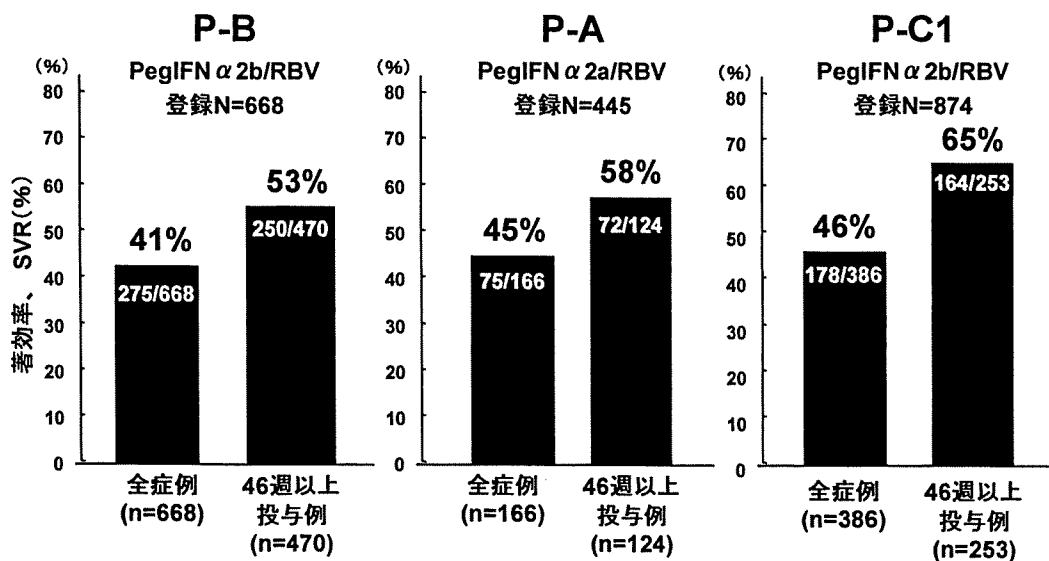


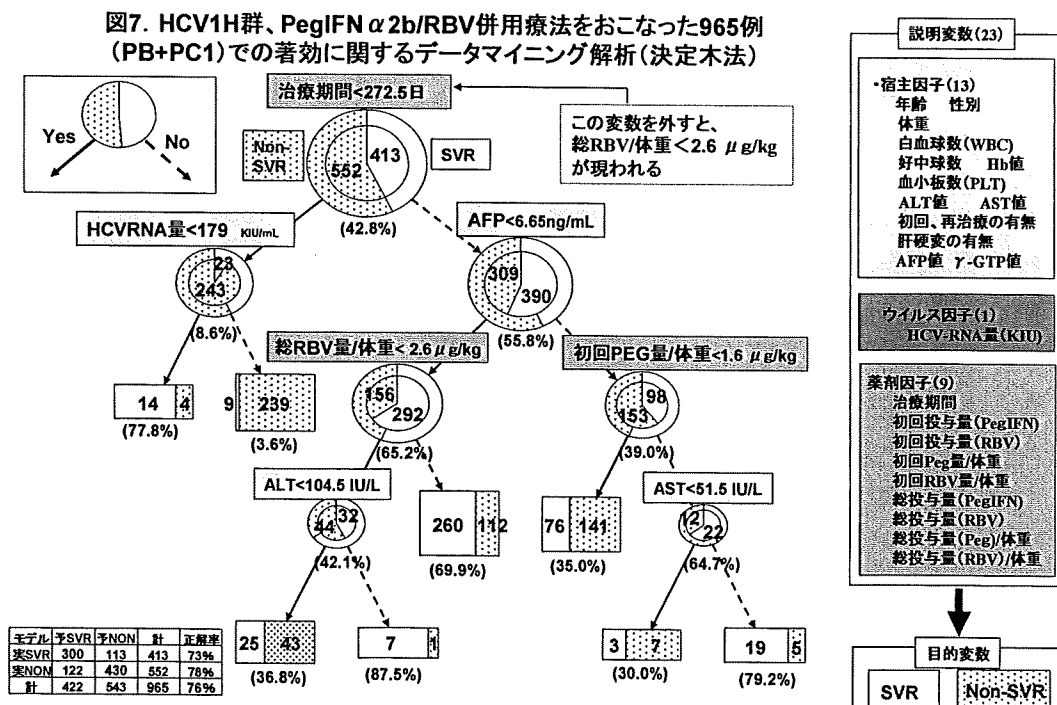
図5. PegIFN/RBV併用療法 HCV1H群、治療成績、著効 (SVR) 率 (N=1220) P-A P-C1は中間成績

| SVR率    | P-B<br>(n=668)    |          | P-A<br>(n=166)  |          | P-C1<br>(n=386)   |          |         |          |
|---------|-------------------|----------|-----------------|----------|-------------------|----------|---------|----------|
|         | ITT               | PP       | ITT             | PP       | ITT               | PP       |         |          |
| ITT     | 41%               | 53%      | 45%             | 58%      | 46%               | 65%      |         |          |
| 平均年齢±SD | 56.6±10.4         |          | 58.4±9.0        |          | 57.0±11.2         |          |         |          |
| 性差(M/F) | 366(55%)/302(45%) |          | 81(49%)/85(51%) |          | 217(56%)/169(44%) |          |         |          |
| IFN治療歴別 | 初回                | 369(55%) | 85(51%)         | 292(76%) | 再                 | 299(45%) | 81(49%) | 94(24%)  |
| 治療期間    | <46週未満            | 199(30%) | 42(25%)         | 134(35%) | 46-52週            | 413(62%) | 76(46%) | 187(48%) |
|         | 52週以上             | 56(8%)   | 48(29%)         | 65(17%)  |                   |          |         |          |

図6. PegIFN/RBV併用療法 HCV1H群、治療成績、著効(SVR)率と背景因子の違い(N=1220)  
P-A P-C1は中間成績

P-B群は全例で効果判定が終了している。また、P-B群とPC-1群は同一薬剤であることから、P-B群症例に効果判定が終了しているPC-1群症例を加え、全解析データが揃っている965例を対象に、著効に関するDm解析(決定木法)をおこなった結果が図7である。Dm解析(決定木法)では、治療期間<272.5

日、(総RBV/体重<2.6 μg/kgに相当)が一番の因子で、次にAFP値<6.65ng/mLとHCVRNA量<179KIU/mLの2因子が2番目に抽出され、(総RBV/体重<2.6 μg/kg)、初回PEG量/体重<1.6 μg/kg)が3番目に抽出された。



次に、P-B群対象例の中でIFN治療効果に関するゲノム研究参加に書面で同意がえられた183例を対象に、IL28Bの遺伝子多型(SNP)と治療効果との関連を検討した。183例中67例(36.6%)がSVRであった。IL28B(rs8099917)のSNPが、Major Type(MA) TTの139例では、うち64例(46.0%)がSVRであったが、Herero(HE) TGとMinor Homo(MI) GGをあわせた44例では、うち3例(6.8%)のみがSVRとなり、両群間でSVR率に有意差が見られた(P<0.001)(図8)。

183例中、血中HCVRNA陰性化時期を確

認した169例での検討では、MA(TT)群でのNVR(治療24週時点での血中HCVRNA陽性例)の頻度は18.8%であったが、HE(TG)+MI(GG)群では73.2%で、MA(TT)群とHE(TG)+MI(GG)群では治療中の血中HCVRNAの消失時期が大きく異なった(図9)。

183例でのSVRに関する因子について単変量、多変量解析をおこなった結果が表1である。多変量解析では、 $\gamma$ -GTPとIL28B SNPの2因子が有意な因子として抽出され、IL28B SNPのRisk Ratioは20.82であった。

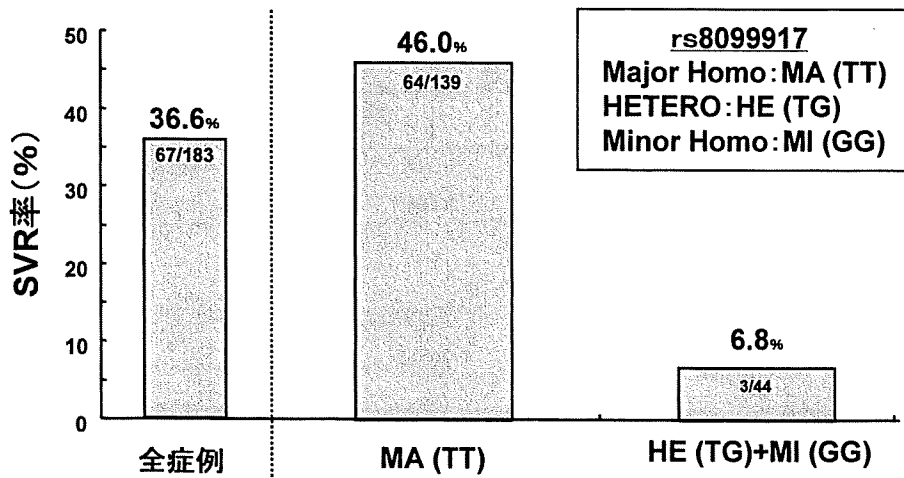


図8. PegIFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法(HCV1bH.N=183)でのIL28B(SNP)とSVR率の関係

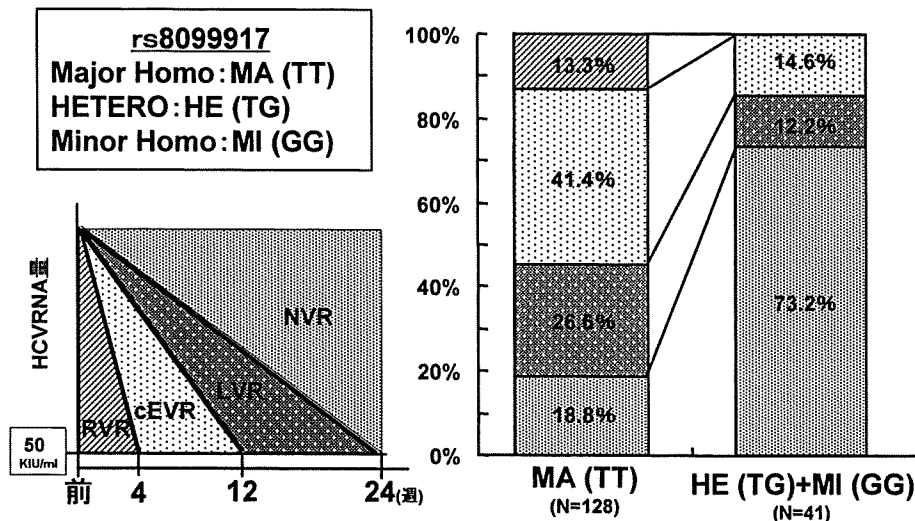


図9. PegIFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法(HCV1H群.N=169) IL28B(SNP)と治療効果(RVR,EVR,LVR,NVR)との関係

表1. HCV1H群でのSVRに寄与する因子の検討 n=183

| mean±SD or ratio           | SVR (n=67)      | Non-SVR (n=116) | P value |
|----------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| 年齢 (歳)                     | 55.9±11.8       | 58.5±8.2        | 0.328   |
| 性別 (M, F)                  | 34, 33          | 57, 59          | 0.834   |
| IFN治療歴 (初回, 再)             | 32, 35          | 52, 63          | 0.740   |
| 治療前体重 (kg)                 | 59.6±11.0       | 61.1±10.2       | 0.157   |
| 治療期間 (day)                 | 335.5±40.9      | 274.0±107.7     | <.001   |
| 開始時Peg-IFNα 2b量 (μg)       | 85.2±16.4       | 77.7±19.3       | 0.011   |
| 開始時RBV量 (mg/day)           | 653.7±132.9     | 631.3±146.5     | 0.524   |
| Peg-IFNα 2b総投与量 (μg)       | 3759.3±1039.0   | 2828.3±1356.6   | <.001   |
| RBV総投与量 (g)                | 194.4±46.1      | 162.5±74.8      | 0.001   |
| 肝線維化 (F0-2, 3-4)           | 40, 11          | 58, 38          | 0.027   |
| AST (IU/L)                 | 61.6±37.3       | 74.3±49.4       | 0.095   |
| ALT (IU/L)                 | 82.7±64.2       | 88.4±58.2       | 0.451   |
| Hb (g/dL)                  | 14.1±1.5        | 14.2±1.5        | 0.874   |
| WBC (/μl)                  | 5099.0±1490.6   | 4847.0±1303.7   | 0.240   |
| Neutro (/μl)               | 2638.4±1073.4   | 2477.7±1008.4   | 0.250   |
| Plt (×10 <sup>4</sup> /μl) | 16.7±5.4        | 15.3±6.7        | 0.023   |
| γ-GTP (IU/L)               | 36.7±28.4       | 76.9±64.8       | <.001   |
| AFP (ng/ml)                | 6.4±7.6         | 14.9±16.6       | <.001   |
| HCVコア抗原量 (fmol/l)          | 10797.0±10332.0 | 13121.2±11261.9 | 0.061   |
| 治療前IP-10値 (pg/ml)          | 505.2±393.5     | 548.2±347.1     | 0.161   |
| 臨床診断 (慢性肝炎, 肝硬変)           | 65, 2           | 102, 14         | 0.036   |
| IL28B:SNP (MA, HE+MI)      | 64, 3           | 75, 41          | <.001   |
| AA70 (W, M)                | 48, 19          | 63, 53          | 0.021   |
| AA91 (W, M)                | 45, 22          | 69, 47          | 0.302   |
| AA70/91 (W/W, Non-W/W)     | 31, 36          | 38, 78          | 0.069   |
| AA70/91 (M/M, Non-M/M)     | 5, 62           | 22, 94          | 0.035   |

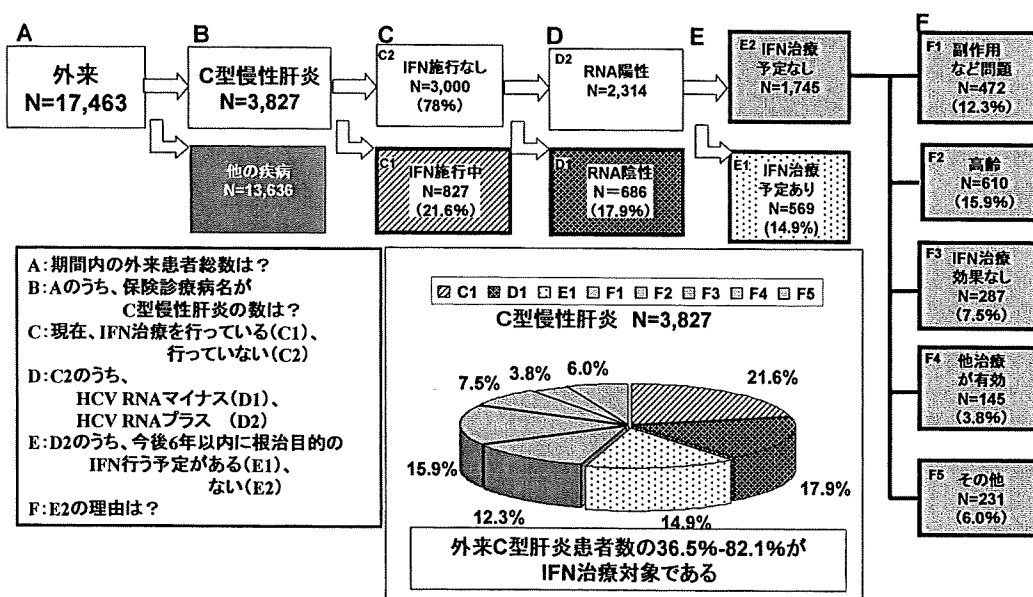
| 変数               | 多変量解析 |              |                 |
|------------------|-------|--------------|-----------------|
|                  | P     | Risk ratio   | (95% CI)        |
| γ-GTP (IU/L) <40 | 0.028 | <b>3.88</b>  | (1.16 - 13.05)  |
| IL28B:SNP MA     | 0.008 | <b>20.82</b> | (2.24 - 193.23) |

C-3. C型肝炎患者に対するIFN治療の適応に関する医師アンケート調査

国立病院機構に勤務する消化器内科医師101名を対象に、2009年4月6日から5月1日の期間、同施設の消化器内科外来通院中の

保険病名がC型慢性肝炎であった3827名に関する主治医アンケート調査をおこない、IFN治療の適応者に関する頻度について調査した結果が図10である。

図10. 消化器科医師 (N=101) を対象としたC型慢性肝炎外来通院患者調査 (調査期間: 2009年4月6日~5月1日)



消化器外来通院患者総数は17463名で、うち保険病名がC型慢性肝炎であった患者数は3827名であった。そのうち本調査期間中にIFN治療が施行されていたのは827名(21.6%)、IFN治療が施行されていない患者数は3000名(78%)であった。IFN施行なしの患者のうち、過去にIFN治療をされ、SVRとなったC型肝炎治療患者(HCVRNA陰性患者)数は686名(17.9%)であった。HCVRNA陽性の2314名中、主治医が、今後6年以内に根治目的のIFN治療をおこなう予定があると判断した患者数は569名(14.9%)で、残りの1745名は予定なしと判断した。IFN治療予定無しと判断された患者の中で、IFN治療の妨げとなる理由としては、高齢(15.9%)、副作用の問題(12.3%)、IFNの治療効果が望めない(7.5%)、他の治療法が有効と判断(3.8%)、その他(6.0%)であった。

#### D. 考察

##### D-1. HBe抗原陽性B型慢性肝炎症例の1年後のHBeAg-Abのセロコンバージョン(SC)に関する検討

今回、多変量解析、Dm解析結果から、観察開始1年後のHBeAg-AbのSCには、観察開始時点でのHBeAg量が強く関与することを明らかにした。文献上、ALT値、HBVDNA量、AFP値などがSCに関与する因子として今まで報告されているが、今回、ウイルスマーカーとして、HBV-DNA量、HBV Core関連抗原量、HBeAg量の3つの値を、血清を希釈することで正確な定量値を求めたこと、また全例に肝生検を施行し組織所見も加味して検討した点が特徴である。そのような多数の因子を含めた上でのSCに関する検討結果は従来の報告とは異なり、ウイルスマーカーとしてはHBeAg量が、炎症の指標としてはALT値ではなく肝実質炎の程度が因子として抽出された。また、解析対象例の64%の例

において抗ウイルス剤を用いての治療をおこなわれたが、1年目の観察時点では、これらの抗ウイルス治療の有無は、SC率には影響を及ぼしていないことも明らかとなった。

1年後のSCには、治療因子よりも治療前のHBeAg量に代表されるウイルス増殖能と肝の炎症の指標の代表される肝実質炎の程度が関与していること、また、Dm解析(決定木法)を用いることで、1年後のSCを生じやすい集団とそうでない集団を見出すことが可能となることを明らかにした。

##### D-2. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン(PegIFN)とリバビリン(RBV)併用療法の治療成績およびIL28B遺伝子多型と治療効果との関連に関する検討

近年、Genome-Wide Association Study(GWAS)と呼ばれるヒトの遺伝子全体に配置された90万箇所(日本人では62万箇所)のSNP(一塩基多型)を一括タイピングすることが可能になっている。

2009年9月、田中(名古屋市立大学)、溝上(国際医療センター国府台病院)らは、このGWASを用いて日本のC型慢性肝肝炎患者を対象にPegIFN/RBV併用療法の治療効果に密接に関連するSNPsが染色体19に位置するIL28B遺伝子近傍に存在すること、またそのSNP(rs8099917)が治療無応答と有意な関連を持つことを明らかにした。またほぼ同時期に、アメリカとオーストラリアの別々のグループからも同様の結果が報告され、また自然経過でのHCVの自然消失に関しても、このSNPが関与していることが確認されている。

今回、国立病院機構の登録症例を用いた検討でも、rs8099917がTT型の症例でのSVR%は46.0%であったが、TGないしGG型の場合には6.8%前後のSVR率で大きく異なっていた。IL28B遺伝子多型は、治療中のHCVRNA消失時期と関与し、他の因子を加

えた検討結果からも、治療効果に強く影響を及ぼす独立因子であることが確認できた。

今後のC型肝炎に対するIFN治療では、事前にIL28B遺伝子のSNPを測定した上で、各種治療法の適応、治療法の種類などを具体的に検討するようになると考えられた。

### D-3. C型肝炎患者に対するIFN治療の適応に関する医師アンケート調査

保険病名がC型慢性肝炎である外来通院患者のうち、IFN治療適応対象者の頻度を明らかにする目的で、C型慢性肝炎患者の主治医を対象としたアンケート調査を実施した。

保険病名がC型慢性肝炎である外来通院患者のうち、既に治療を終えて著効となっている例も、保険診療上はC型慢性肝炎と病名が付けられており、今回の検討対象者の中での頻度は17.9%であった。それらHCVRNA陰性例は、頻度として少ないながらも肝癌発生率がゼロではないことから、腹部超音波検査を主体とした肝癌スクリーニング検査は今後も必要であると考えられている。これらHCVRNA陰性例の頻度を差し引いたHCVRNA陽性者の残りの82.1%が、最大限に治療適応を拡大した場合の治療適応者の頻度と考えられる。一方、現時点で、主治医が積極的な治療対象者と判断した患者集団とは、現在治療をおこなっている患者数に加えて、今後6年以内に治療をおこなう予定と主治医が判断した患者数であり、その頻度は合わせて36.5%であった。それら全て差し引いた45.6%の対象者では当面、IFN治療の予定がないと判断されていたが、その理由の主なものは、高齢であること、副作用の問題などであった。今後、現在の治療法よりも副作用が軽減され、かつ、高齢者にも効果的にかつ安全に使用できる薬剤が開発されれば、治療を勧めるべき対象者、積極的な治療適応者の範囲は広がるものと考えられる。

現時点でのC型肝炎患者に対するIFN治療

の適応に関する医師アンケート調査をまとめると、保険病名がC型慢性肝炎である外来通院患者の36.5%から82.1%がIFN治療対象者であると考えられた。

### E. 結論

新しい情報解析システムであるデータマイニングを用いて、効果的なウイルス肝炎に対する治療法を具体的にかつ新たに提案することを目的に解析をおこない、平成21年度成果として下記の3点を明らかにした。

1. HBe抗原陽性B型慢性肝炎症例の1年後のHBeAg-Abのセロコンバージョンには、HBeAg量が強く関与する。
2. HCV1Hに対するC型肝炎に対するペグインターフェロン (PegIFN) とリバビリン (RBV) 併用療法の治療成績には、IL28B遺伝子多型が強く関与する。
3. 保険病名がC型慢性肝炎である外来通院患者のうち、36.5%から82.1%がIFN治療対象者である。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 八橋 弘, 石橋大海. IFN延長投与の基準, Peg-IFN/RBV併用療法の延長投与ではRBV総投与量/体重比3.0以上を目指す. 第27回 犬山シンポジウム記録集 C型肝炎, 犬山シンポジウム記録刊行会編集, 株式会社メディカルトリビューン, 東京, pp.59-65, 2010.1.20, 218頁
- 2) 八橋 弘, 序章 患者説明に役立つ図譜: 診断の流れ, 治療の概要, I章 C型肝炎の診療に当たって: 自然経過, III章 症例で学ぶC型肝炎のIFN治療: 高齢者, V章 治療後の対応とその他のIFN治療, そこが知りたい C型肝炎のベスト治療-インターフ

エロンを中心に，銭谷幹男・八橋 弘・柴田実編集，医学書院，東京，pp.8-9,12-3,84-5,138-9，2009.1.15，193頁

3) 八橋 弘. 特集/C型肝炎 難治例の治療をどう行うか—治療効果の向上を目指して—，C型肝炎治療の基本と実際，抗ウイルス療法—その効果と進め方. 消化器の臨床 12(1) : 29-35, 2009.1.

4) 八橋 弘. データマイニングを用いた治療効果予測. 医学のあゆみ 229(1) : 90-95, 2009.4.4.

5) 八橋 弘. データマイニング解析と治療戦略. Medical Practice 27(1) : 117-8, 2010.1.1.

6) Taura N, Yatsushashi H, Nakao K, Ichikawa T, Ishibashi H. Long-term trends of the incidence of hepatocellular carcinoma in the Nagasaki prefecture, Japan. Oncol Rep. 2009 Jan;21(1):223-7.

7) Migita K, Sawakami-Kobayashi K, Maeda Y, Nakao K, Kondoh S, Sugiura M, Kawasumi R, Segawa O, Tajima H, Machida M, Nakamura M, Yano K, Abiru S, Kawasaki E, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Interleukin-18 promoter polymorphisms and the disease progression of Hepatitis B virus-related liver disease. Transl Res. 2009 Feb;153(2): 91-6.

8) 八橋 弘, 矢野公士, 長岡進矢, 阿比留正剛. 特集/ここが知りたいウイルス性肝炎への抗ウイルス療法の問題点と将来展望, B型肝炎, 急性肝炎への核酸アナログ投与の適応と中止基準. 肝胆膵 58(5) : 601-608, 2009.5.28.

9) 八橋 弘, 長岡進矢, 斐 成寛, 阿比留正剛. 特集/B型肝炎—病態解明と治療の最前線, B型肝炎の病態解明最前線, (1) HBV感染症の自然史. 臨牀消化器内科 24(6) : 637-44, 2009

10) 八橋 弘. HCV抗体検出試薬「エクルーシス試薬Anti-HCV」を用いたHCV感染リスク層別化に関する性能評価. 医学と薬学 62(3) : 426-434, 2009.9.25.

11) 八橋 弘. 特集/ウイルス肝炎診療の基本, B型肝炎に対する「核酸アナログ療法」. 臨床研修プラクティス 6(11) : 28-34, 2009.11.

12) 八橋 弘. B型肝炎に対する核酸アナログ療法, 薬剤耐性の出現率を考慮. 日経メディカル 507 : 142-3, 2010.2.10.

## 2. 学会発表

なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## II. 分担研究報告



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）  
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

長崎医療センターにおけるC型慢性肝炎に対する  
Peg-IFN  $\alpha$  2a+Ribavirin併用療法の治療成績

研究分担者 石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

**研究要旨** Peg-IFN  $\alpha$  2a+Ribavirin (RBV) 併用療法において、ウイルス学的効果およびウイルス学的著効SVRに寄与する因子についての検討を行った。SVRは、ITT解析にて79例中33例で41.8%であった。SVRに寄与する因子は、治療前因子では年齢・肝線維化・好中球数・血中IP-10値が、治療中の因子ではPeg-IFN  $\alpha$  2a/RBV総投与量があげられた。治療効果向上のためには、治療経過中の薬剤投与量を維持することが重要と考えられ、特に体重あたりRBV総投与量はある一定量以上維持することが重要と考えられた。

研究協力者

|       |          |          |
|-------|----------|----------|
| 橋元 悟  | 長崎医療センター | 肝臓内科     |
| 八橋 弘  | 長崎医療センター | 臨床研究センター |
| 長岡 進矢 | 長崎医療センター | 肝臓内科     |
| 阿比留正剛 | 長崎医療センター | 臨床研究センター |
| 小森 敦正 | 長崎医療センター | 臨床研究センター |

A. 研究目的

現在、本邦でC型慢性肝炎の標準的治療とされているPeg-IFN + RBV併用療法は、Peg-IFN製剤の違いから、Peg-IFN  $\alpha$  2a + RBVとPeg-IFN  $\alpha$  2b + RBVが行われている。日本人に最も多いとされるGenotype 1型・高ウイルス量症例における選択可能な治療法は、「C型慢性肝炎のガイドライン2009」によれば、上記のいずれもが選択可能である。Peg-IFN  $\alpha$  2b + RBV併用療法は、治療成績や治療効果に及ぼす因子が明らかになりつつあるが、Peg-IFN  $\alpha$  2a + RBV併用療法では、いまだ十分なコンセンサスが得られていない。そこで、治療前の宿主側・ウイルス側因子や、治療経過中の薬剤投与量を含め、治

療効果に寄与する因子について検討した。

B. 研究方法

2007年3月から2009年12月までの期間、当院でPeg-IFN  $\alpha$  2a + RBV併用療法を導入した187例のうち、治療終了後24週以上経過し、Sustained Virological Response (SVR) 判定可能なGenotype 1b 79例を対象とした。この79例に関して、SVR率やSVRに寄与する各種因子について検討した。

統計解析は単変量解析で行った。なお、HCV-RNA陰性化の判定は、リアルタイムPCR法で「ケンシュツズ」とした。

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」(改訂版)を遵守し、当院倫理審査委員会の承認を受けて実施した。検体の採取および診療情報の利用に関しては、患者から書面にてインフォームド・コンセントを得た。検体の処理にあたっては、匿名化し、患者が特定できないようにした。

## C. 研究結果

対象の79例中、治療終了時のHCV-RNA陰性症例は59例(74.7%)であった。その後、24週間の経過観察中に26例が再燃し、結果的にSVRは33例(41.8%)であった。また、副作用やウイルス学的反応が乏しいために治療を中止した21例を除いた治療完遂例58例での検討では、32例(55.2%)がSVRであった。

SVRに寄与する因子を検討した結果(SVR vs. Non-SVR)は以下の通りであった。年齢： $(55.8 \pm 8.6$  vs.  $61.1 \pm 8.5)$ 歳 ( $p=0.0049$ )、肝線維化：F0-2：F3-4 ( $28:5$  vs.  $20:24$ ) ( $p=0.0002$ )、好中球数： $(2995 \pm 1242$  vs.  $2338 \pm 767)$  / $\mu$ l ( $p=0.0145$ )、血中IP-10値： $(399.2 \pm 269.3$  vs.  $497.6 \pm 259.3)$  pg/ml ( $p=0.0302$ )、Peg-IFN  $\alpha$  2a総投与量： $(7088 \pm 2594$  vs.  $4958 \pm 3310)$   $\mu$ g ( $p=0.0051$ )、体重あたりPeg-IFN  $\alpha$  2a総投与量： $(119.6 \pm 44.6$  vs.  $78.3 \pm 52.5)$   $\mu$ g/kg ( $p=0.0007$ )、RBV総投与量： $(192.1 \pm 72.4$  vs.  $130.3 \pm 92.9)$  g ( $p=0.0024$ )、体重あたりRBV総投与量： $(3.15 \pm 1.05$  vs.  $1.98 \pm 1.30)$  g/kg ( $p=0.0001$ )。性別・BMI・血小板数・AFP値・HCVコア変異(70番および91番)などは、いずれもSVRとNon-SVR間で有意な差は認めなかった。

単変量解析で有意な因子として抽出され、最もp値の低い項目であった体重あたりRBV総投与量について詳細に検討すると、3.0g/kg以上の症例においてSVRが67.7%と高率であるのに対して、3.0g/kg未満では25.0%と低率であった。さらに、3.0g/kg以上を投与した症例では、Peg-IFN  $\alpha$  2aを減量しても60%以上のSVRを維持することが可能であった。

## D. 考察

Peg-IFN  $\alpha$  2a+RBV併用療法において、SVR率は41.8% (33/79)であった。また、SVRに寄与する因子は、治療前因子では、年齢・肝線維化・好中球数・血中IP-10値であり、治療中の因子では、Peg-IFN  $\alpha$  2a/RBV

総投与量があげられた。治療効果向上のために、治療中にはPeg-IFN  $\alpha$  2aおよびRBVの両剤を減量せずに維持することが重要であると考えられた。特に、体重あたりRBV総投与量は、一定量を目指して投与量を維持することが重要であると考えられた。

## E. 結論

Peg-IFN  $\alpha$  2a+RBV併用療法において、SVR率は41.8% (ITT解析)であった。また、SVRに寄与する因子は、年齢・肝線維化・好中球数・血中IP-10値・Peg-IFN  $\alpha$  2a/RBV総投与量であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) 橋元悟、八橋弘、西川晃子、裴成寛、立山雅邦、本吉康英、長岡進矢、田浦直太、柳謙二、阿比留正剛、矢野公士、小森敦正、石橋大海：C型慢性肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2a+Ribavirin併用療法の治療反応性に関する因子の検討(口演発表)。第45回日本肝臓学会総会，神戸，2009.6.4-6.5

2) 橋元悟、八橋弘、高原郁子、村田朋哉、西川晃子、裴成寛、本吉康英、長岡進矢、柳謙二、阿比留正剛、小森敦正、石橋大海：C型慢性肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2a+Ribavirin併用療法における薬剤投与量の意義(ワークショップ)。第94回日本消化器病学会九州支部例会，熊本，2009.11.27-11.28

3) 橋元悟、八橋弘、高原郁子、村田朋哉、西川晃子、裴成寛、本吉康英、長岡進矢、柳謙二、阿比留正剛、小森敦正、石橋大海：C型慢性肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2a+Ribavirin併用療法の治療効果に寄与する因子の検討(ワークショップ)。第38回日本肝臓学会西部会，米子，2009.12.4-12.5

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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）  
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

PegIFN $\alpha$  2b/RBV併用療法の治療成績

研究分担者 小林 正和 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 内科医長

**研究要旨** genotype1b型かつ高ウイルス量C型慢性肝炎26例を対象とし、PegIFN/リバビリン（以下RBV）併用療法の治療成績と治療効果に寄与する因子を検討した。

著効例と非著効例では、 $\gamma$ GTP、AFP、ヒアルロン酸、総RBV投与量/体重、HCVコアアミノ酸変異の有無が両群で有意差を認めた。多変量解析では、AFP、コアアミノ酸変異が著効に寄与する因子として抽出された。AFPは肝線維化などの肝炎の進行を反映し、PegIFN/RBV治療の効果予測に有用と思われた。

当院の完全著効率は38.5%（10例/26例）と低率であった。26例中8例はnull responderであり、その8例中7例はHCVコアアミノ酸変異がnon-double wild typeであった。ウイルス因子と宿主因子で非著効が予測される症例は、プロテアーゼ阻害剤などの新規HCV治療薬の効果が期待される。

研究協力者

古田 清 まつもと医療センター松本病院

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するPegIFN/リバビリン（以下RBV）併用療法は標準化され、ガイドラインも作成されている。そのような中で、難治性とされるgenotype1bかつ高ウイルス量例の完全著効（SVR）率は50%弱である。この治療効果の規定因子としては、ウイルス因子、治療因子、宿主因子が挙げられている。

当センターでの、治療成績をまとめ治療効果に寄与する因子を検討した。

B. 対象と研究方法

対象は平成16年12月より平成19年2月にかけて併用治療を開始されたgenotype1b型かつ高ウイルス量C型慢性肝炎26例を対象

とした。平均年齢は58.5歳（25歳～72歳）、男性17例、女性9例。初回治療10例、再治療16例。治療期間は40週2例、48週12例、52週2例、56週2例、60週2例、72週6例である。著効例（SVR）と非著効例（NSVR）を比較し、統計学的にSVRに寄与する因子を検討した。

HCV RNAの定性検査は、アンプリコア定性法又はリアルタイムPCR法で判定した。

統計学的検討は、fisher's exact test、t-test、Mann-Whitney'U test、Logistic regression analysisを用いた。

C. 研究結果

全体の著効率は38.5%（26例中10例）であった。26例中8例は治療期間中血液中HCV RNAの陰性化が得られず、8例は再燃例である。

HCV RNA陰性化時期別の著効率は4週までのRVRが100%、5~12週までのRVRが60%、13~24週までが50%であった。24週以降に陰性化した2例は著効に至らなかった。

著効例10例と非著効例16例の患者背景を表1に示す。年齢、体重、血液検査、IFN投与量、RBV投与量を検討した。平均年齢は著効例61.9歳、非著効例56.4歳で非著効例が若年であった。体重では著効例62.7kg、非著効例65.8kgと著効例が低かった。血液検査では、白血球数、Hb濃度、血小板数では両群で有意差を認めなかった。肝機能検査では、GOT、GPTでは有意差を認めなかったが、 $\gamma$  GTPは著効例が有意に低値であった。また、AFPは著効例では $3.3 \pm 1.7$  ng/ml、非著効例は $13.2 \pm 11.7$  ng/mlと著効例は有意に低値であった。またヒアルロン酸も著効例 $68.9 \pm 26.8$  ng/ml、非著効例 $117.8 \pm 77.5$  ng/mlと著効例が有意に低値であった。フェリチンは著効例で $86.7 \pm 97.5$  ng/ml、非著効例で $202.3$

$\pm 218.8$  ng/mlと著効例が低値ではあったが両群で有意差を認めなかった。

治療因子では、総IFN量、総RBV量では有意差を認めなかったが、総RBV/体重は著効例は $3.9 \text{ g} \pm 0.9 \text{ g/Kg}$ 、非著効例は $3.0 \pm 0.9 \text{ g/Kg}$ で著効例が有意に高値であった。

ウイルス因子に関する検討を表2に示す。ウイルス量は両群で有意差を認めなかった。HCVコアアミノ酸変異 (AA70/91) は、両アミノ酸が野生型 (double wild) と、それ以外の比率 (non-double wild) では、著効例がdouble wildの症例が有意に多かった。

単変量解析で、有意差を認めた因子の中で治療前因子として、 $\gamma$  GTP、AFP、ヒアルロン酸、HCVコアアミノ酸変異の4因子を表3に示す如くカテゴリー化し、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、AFP、HCVコアアミノ酸変異が有意な因子として抽出された (表4)。

表1. 患者背景 (血液検査・投与量)

|                                     | SVR<br>(n=10)       | NSVR<br>(n=16)      | P value      |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| 年齢                                  | 61.9 $\pm$ 7.9      | 56.4 $\pm$ 10.2     | 0.1          |
| 性別 (M/F)                            | 7/3                 | 10/6                | 0.69         |
| 体重 (g/kg)                           | 62.7 $\pm$ 8.7      | 65.8 $\pm$ 12.3     | 0.49         |
| WBC (/ $\mu$ l)                     | 4260 $\pm$ 726      | 4612 $\pm$ 1123     | 0.39         |
| Hb (g/dl)                           | 14.3 $\pm$ 1.2      | 14.0 $\pm$ 1.6      | 0.66         |
| Plt ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)      | 15.0 $\pm$ 6.5      | 13.7 $\pm$ 4.3      | 0.55         |
| GOT (IU/l)                          | 64.3 $\pm$ 54.6     | 92.3 $\pm$ 72.2     | 0.30         |
| GPT (IU/l)                          | 107.1 $\pm$ 131.4   | 113 $\pm$ 81.5      | 0.88         |
| $\gamma$ GTP (IU/l)                 | 36.1 $\pm$ 29.9     | 78.6 $\pm$ 60.3     | <u>0.03</u>  |
| Tchol (mg/dl)                       | 182.6 $\pm$ 38.0    | 150.3 $\pm$ 43.7    | 0.07         |
| AFP (ng/ml)                         | 3.3 $\pm$ 1.7       | 13.2 $\pm$ 11.7     | <u>0.004</u> |
| フェリチン (ng/ml)                       | 86.7 $\pm$ 97.5     | 202.3 $\pm$ 218.8   | 0.08         |
| ヒアルロン酸 (ng/ml)                      | 68.9 $\pm$ 26.8     | 117.8 $\pm$ 77.5    | <u>0.03</u>  |
| PegIfn $\alpha$ 2b ( $\mu$ g)       | 4729.0 $\pm$ 1501.3 | 4090.6 $\pm$ 1835.6 | 0.37         |
| PegIfn $\alpha$ 2b/BW ( $\mu$ g/kg) | 74.7 $\pm$ 16.6     | 60.9 $\pm$ 21.5     | 0.10         |
| RBV (g)                             | 244.6 $\pm$ 79.6    | 202.0 $\pm$ 79.9    | 0.20         |
| RBV/BW (g/kg)                       | 3.9 $\pm$ 0.9       | 3.0 $\pm$ 0.9       | <u>0.04</u>  |
| 治療期間 (40-56/60-72週)                 | 5/5                 | 13/3                | 0.09         |

(mean  $\pm$  SD)