

図1 各種IFN製剤の薬物動態の違い

表1 ペガシス®単独療法の開始基準と減量, 中止基準

検査項目	治療開始前の基準値	90 μg に減量	中止
好中球数	1,500/mm ³ 以上	750/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満
血小板数	90,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 未満	25,000/mm ³ 未満
ヘモグロビン値	10 g/dL 以上	—	8.5 g/dL 未満

PegIFN-α2b (ペグイントロン®) とレベトール®, PegIFN-α2a (ペガシス®) とコペガス® の2種類の併用療法がある。

1. ペグイントロン®とレベトール®併用療法

保険診療上の治療適応は、初回投与例では、HCV 1型高ウイルス群では48週間投与、HCV 2型高ウイルス群では24週間投与が標準投与期間で、前者は50~60%、後者では80~

90%の著効率を示す。

ペグイントロン®は、その体内動態から投与に際しては表2の投与推奨用量に基づき患者の体重別にその用量を設定する。体重毎に投与量を調節することで、体重による有効性や副作用発現の差が出にくいというメリットが期待される。ペグイントロン®とレベトール®ともに、表3に示すような血球数にしたがって減量、中止を行う。投与前の採血は、投与前と投与開始8週間は毎週、その後は4

表2 体重別ペグイントロン®投与量

体重 (kg)	初回投与時推奨用量			減量時推奨用量		
	投与量 (μg)	使用バイアル	液量 (mL)	投与量 (μg)	使用バイアル	液量 (mL)
35~45	60	100 μg 用	0.3	30	50 μg 用	0.3
46~60	80		0.4	40		0.4
61~75	100		0.5	50		0.5
76~90	120	150 μg 用	0.4	60	100 μg 用	0.3
91~120	150		0.5	75		0.35

表3 PegIFN/RBV 併用療法中の減量・中止基準

<p>●ヘモグロビン濃度での減量, 中止基準 (ペグイントロン®/レベトール®併用療法とペガシス®/コペガス®併用療法に共通)</p> <p>(1) 心疾患またはその既往歴のない患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ヘモグロビン濃度</th> <th>リバビリン</th> <th>PegIFN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 g/dL 未満</td> <td>減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)</td> <td>用量変更なし</td> </tr> <tr> <td>8.5 g/dL 未満</td> <td>中止</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 心疾患またはその既往歴のある患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ヘモグロビン濃度</th> <th>リバビリン</th> <th>PegIFN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 g/dL 未満</td> <td rowspan="2">減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)</td> <td rowspan="2">用量変更なし</td> </tr> <tr> <td>投与中, 投与前値に比べて2 g/dL 以上の低下が4週間持続</td> </tr> <tr> <td>8.5 g/dL 未満</td> <td rowspan="2">中止</td> <td rowspan="2">中止</td> </tr> <tr> <td>減量後, 4週間経過しても12 g/dL 未満</td> </tr> </tbody> </table>	ヘモグロビン濃度	リバビリン	PegIFN	10 g/dL 未満	減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)	用量変更なし	8.5 g/dL 未満	中止	中止	ヘモグロビン濃度	リバビリン	PegIFN	10 g/dL 未満	減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)	用量変更なし	投与中, 投与前値に比べて2 g/dL 以上の低下が4週間持続	8.5 g/dL 未満	中止	中止	減量後, 4週間経過しても12 g/dL 未満	<p>●白血球数, 好中球数, 血小板数での減量, 中止基準</p> <p>ペグイントロン®/レベトール®併用療法での減量, 中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>数値</th> <th>リバビリン</th> <th>ペグイントロン®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>1,500/mm³ 未満</td> <td rowspan="3">用量変更なし</td> <td rowspan="3">半量に減量</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>750/mm³ 未満</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>80,000/mm³ 未満</td> </tr> <tr> <td>白血球数</td> <td>1,000/mm³ 未満</td> <td rowspan="3">中止</td> <td rowspan="3">中止</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>500/mm³ 未満</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>50,000/mm³ 未満</td> </tr> </tbody> </table> <p>ペガシス®/コペガス®併用療法での減量, 中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>数値</th> <th>リバビリン</th> <th>ペガシス®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球数</td> <td>750/mm³ 未満</td> <td>用量変更なし</td> <td>90 μg に減量</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>500/mm³ 未満</td> <td rowspan="2">中止</td> <td rowspan="2">中止</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>50,000/mm³ 未満</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	数値	リバビリン	ペグイントロン®	白血球数	1,500/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量	好中球数	750/mm ³ 未満	血小板数	80,000/mm ³ 未満	白血球数	1,000/mm ³ 未満	中止	中止	好中球数	500/mm ³ 未満	血小板数	50,000/mm ³ 未満	検査項目	数値	リバビリン	ペガシス®	好中球数	750/mm ³ 未満	用量変更なし	90 μg に減量	好中球数	500/mm ³ 未満	中止	中止	血小板数	50,000/mm ³ 未満
ヘモグロビン濃度	リバビリン	PegIFN																																																					
10 g/dL 未満	減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)	用量変更なし																																																					
8.5 g/dL 未満	中止	中止																																																					
ヘモグロビン濃度	リバビリン	PegIFN																																																					
10 g/dL 未満	減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)	用量変更なし																																																					
投与中, 投与前値に比べて2 g/dL 以上の低下が4週間持続																																																							
8.5 g/dL 未満	中止	中止																																																					
減量後, 4週間経過しても12 g/dL 未満																																																							
検査項目	数値	リバビリン	ペグイントロン®																																																				
白血球数	1,500/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量																																																				
好中球数	750/mm ³ 未満																																																						
血小板数	80,000/mm ³ 未満																																																						
白血球数	1,000/mm ³ 未満	中止	中止																																																				
好中球数	500/mm ³ 未満																																																						
血小板数	50,000/mm ³ 未満																																																						
検査項目	数値	リバビリン	ペガシス®																																																				
好中球数	750/mm ³ 未満	用量変更なし	90 μg に減量																																																				
好中球数	500/mm ³ 未満	中止	中止																																																				
血小板数	50,000/mm ³ 未満																																																						

表 4 PegIFN/RBV 併用療法の主な副作用

発現時期	よくみられる副作用	注意を必要とする副作用
初期症状 (1週間以内)	<ul style="list-style-type: none"> ・インフルエンザ様症状 (発熱, 悪寒, 全身倦怠感, 頭痛, 関節痛など) ・食欲不振 ・皮膚 (発疹, かゆみなど) 	
中期症状 (2~12週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・全身倦怠感 ・消化器症状 (腹痛, 吐き気, 便秘, 口内炎など) ・皮膚 (発疹, かゆみなど) 	<ul style="list-style-type: none"> ・精神神経症状 (不眠, 不安, 躁うつ病) ・間質性肺炎 (乾咳, 呼吸困難, 運動時息切れ, 微熱など) ・目の症状 (目の痛み, 網膜症) ・循環器症状 (不整脈, 心不全など) ・糖尿病悪化
後期症状 (3ヵ月以降)	<ul style="list-style-type: none"> ・全身倦怠感 ・脱毛 ・皮膚 (発疹, かゆみなど) 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺機能異常 (動悸, 汗をかきやすい, むくみなど) ・間質性肺炎 (乾咳, 呼吸困難, 運動時息切れ, 微熱など)
検査値異常 (治療期間中)		<ul style="list-style-type: none"> ・貧血 (ヘモグロビン減少) ・好中球減少 ・血小板減少

週間が義務づけられている。

2. ペガシス®とコペガス®併用療法

保険診療上の治療適応は、初回投与例では HCV 1 型高ウイルス群でのみ48週間投与が可能となっている。なお再投与例では HCV 2 型も投与可能である。ペガシス®とコペガス®併用療法でのペガシス®投与はペグイントロン®とは薬物動態が異なり、体重で投与量を調節することはなく、臨床検査値で、白血球数の投与前値 3,000/ μ L 以上、好中球数の投与前値 1,500/ μ L 以上、血小板数の投与前値 90,000/ μ L 以上、ヘモグロビン量の投与前値 12 g/dL 以上を確認できれば、原則180 μ g を週1回投与する。減量、中止基準は表 3 に示す血球数にしたがって行う。ペガシス®単独投与方法とは異なり、併用療法の場合には血小板数5万で両薬剤を中止する。ペガシス®の単独投与と同様、治療期間中は、必ず採血で血球数を確認した上で投与を行うことが義

務づけられている。

副作用

IFN 固有の副作用として、 α IFN は脱毛(程度の差はあるも出現頻度はほぼ100%)とうつ病 (1%), β IFN は蛋白尿 (約30%) が知られている。IFN の副作用に関しては、一般的なものとしてインフルエンザ様症状 (発熱, 食欲不振, 頭痛, 筋肉痛) はほぼ100%出現するも、解熱剤を併用することで治療開始1週間以内にはほぼ消失する。PegIFN 製剤は従来型 IFN と比して一般的にインフルエンザ様症状は軽微である。PegIFN/RBV 併用療法中の副作用を表 4 にまとめた。

重篤な副作用としては、うつ症状 (頻度1%), 間質性肺炎 (0.2%), 甲状腺機能亢進症 (1%), 脳血管障害などがある。

表5 C型慢性肝炎治療ガイドライン 2008
(厚生労働省治療標準化研究班：主任研究者・熊田博光)

C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
<u>高ウイルス量</u> 1 Meq/mL 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (48週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys + Ribavirin : Copegus (48週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (24週間)
<u>低ウイルス量</u> 1 Meq/mL 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)

C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

C型慢性肝炎に対してインターフェロン (IFN) の再治療は初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防 (発癌予防) を目指した ALT 値の正常化、あるいは安定化のための治療法を選択すべきである。

1. 初回 IFN 無効例への再投与は IFN+Ribavirin 併用療法が、治療の基本である。
2. Ribavirin 併用療法の非適応例あるいは Ribavirin 併用療法で無反応例では、IFN の長期投与が望ましい。なお、IFN α 製剤 (Peg 製剤を除く) は、在宅自己注射が可能。
3. IFN 非適応例および IFN で ALT 値の改善が得られない症例は肝庇護剤 (SNMC, UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
4. 進展予防 (発癌予防) を目指した治療の ALT 目標値は stage 1 (F1) では、持続的に基準値の1.5倍以下に control する。stage 2-3 (F2~F3) では、極力正常値 ALT \leq 30 IU/L に control する。
5. Ribavirin 併用療法を行う場合には治療効果に寄与する因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、HCV ウイルスの遺伝子変異 (Core 領域70, 91の置換, ISDR 変異)などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

C型慢性肝炎の治療 (ガイドラインの補足)

1. 1b, 高ウイルス症例への Peg-IFN+Ribavirin 併用療法 投与期間延長 (72週間投与) の基準 :
投与開始12週後に HCV RNA 量が前値の1/100以下に低下するが HCV RNA が陽性 (Real time PCR) で、36週までに陰性化した例では、プラス24週 (トータル72週間) の投与期間延長が望ましい。
2. 1b, 高ウイルス症例への Peg-IFN+Ribavirin 併用療法で、投与開始24週後に HCV RNA が陽性 (Real time PCR) でも ALT 値正常化例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期 ALT 値正常化維持を目指す。
3. Peg-IFN+Ribavirin 非適応例・無反応例に対する IFN 単独長期療法は、最初の2週間は通常量の連日または週3回間歇投与とし、最大8週間で HCV RNA が陰性化しない症例は通常量の半分量を長期投与する。



C型慢性肝炎治療ガイドライン 2008

C型慢性肝炎治療の基本的考え方および各

種治療薬剤の適応についてまとめた厚生労働省研究班（主任研究者・熊田博光）のC型慢性肝炎治療ガイドライン 2008を表5に提示する。

データマイニングを用いた治療効果予測

Prediction of SVR by datamining



八橋 弘

Hiroshi YATSUHASHI

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

◎データマイニングとは、過去のデータを分析し、そのなか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。C型慢性肝炎に対する PegIFN とリバビリン併用療法の治療効果予測にデータマイニング手法を用いた。



C型慢性肝炎、インターフェロン治療、データマイニング、統計解析

データマイニングとは？

マイニング(mining)の意味を辞書で調べてみると“採掘”と記載されている。データマイニング(datamining: Dm)とは、過去のデータを分析し、そのなか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り、網羅性・迅速性において難点があったが、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^{1,2)}。

Dmの歴史は、1980年代末にIBMアルデマン基礎研究所のDr. ラティシュ・アグルワルが開発した相関関係分析アルゴリズムにはじまり、データマイニングという造語も最初に彼が唱えたといわれている。1990年代後半にデータマイニングソフトウェアが流通しはじめたころから、Dmは金融、流通業界に浸透しはじめ、本解析手法が未来予測に有用であることが広く知られるようになった。一方、医学領域ではその有用性、存在自体ともに、ほとんど知られておらず、PubMedで検索しても医学領域でのDmの論文は解析理論にとどまり、具体的な成果を報告した論文はほとんどみられない。

Dmを理解するうえで重要なポイントは、統計解析との違いを明確に理解することである。統計解析とDmの相違点を表1に示す。統計解析では、限られたサンプルのなかから仮説を検証する解析手法で解析前に前提となる仮説をあらかじめ設ける必要があるのに対し、Dmでは仮説を必要としない。Dmは、膨大なデータから網羅的に高速探索し精緻に解析して仮説を発見するという仮説発見型の解析手法で、両者の根本的な概念はまったく異なる^{1,2)}。

たとえば、「パンを買うお客さんは牛乳を買うか」という仮説を立てて、それが正しいかどうかというのを検証するのが統計解析であるのに対し、Dmでは「スーパーマーケットで顧客の購買ルートを発見せよ」とコンピュータ解析を命じると、ワサビを買う人の85%は刺身を買う、ビールを買う人の55%はスルメを買う、パンを買う人の40%は牛乳を買う、スルメを買う人の20%はビールを買う、このように、いわゆるすべての購入のデータからコンピュータが計算して購買パターンのルールを網羅的に発見していく。

また、アメリカの某スーパーマーケットでの(「金曜日に紙おむつを買う顧客はビールを買う」という)Dmによって発見された購買パターン法則は有名な話として知られている。スーパーマー

表 1 統計解析とデータマイニングの相違

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 仮説検証型 近似的な定式化 特定の線形関数 $y=f(x)=a+bX$	膨大なデータから網羅的に高速探索し、 精緻に解析して仮説を発見する 仮説発見型 厳密な定式化 任意の非線形関数 $y=f(x)=\sum_{i=1} w_i * \exp \{ (x-c) ** 2 / 2\sigma ** 2 \}$

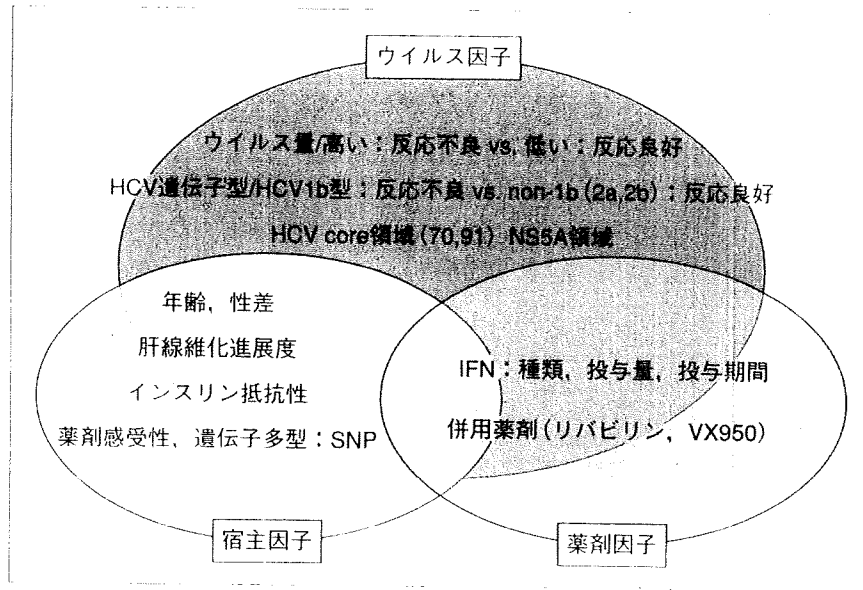


図 1 C型肝炎のIFN治療効果に影響を及ぼす因子

ケットの陳列ではシャンプーとリンスはほぼ同じ場所に配置され、その2つを同時に買うという購買パターンは一般的に理解しやすい話であるが、紙おむつを買う顧客の約10%はビールを買うという法則がDmによって発見された。1歳ぐらいの子どもがいる共働きの30歳代の若い夫婦は、金曜日の夕方、1週間分のまとめ買いをする。そして、この顧客層の特徴は紙おむつを買ってビールを同時に購入することが多い、という分析結果である。そこで、紙おむつとビールという質の異なるものを横に並べて配置すると、売り上げが数倍アップしたというエピソードである。Dmは実生活、金融、流通の領域ではすでに浸透し、なにか新しい事実をみつけたかという観点からは仮説を必要とせず網羅的で、情報過多の現在社会に合致したあらたな情報解析手法である^{1,2)}。

● C型肝炎に対するインターフェロン、ペグインターフェロン/リバビリン併用療法の治療効果にかかわる因子

C型肝炎に対するインターフェロン(IFN)、ペグインターフェロン(PegIFN)/リバビリン(RBV)併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子として大きくは、①ウイルス因子(ウイルスの型と量、遺伝子変異)、②薬剤因子(IFNの種類、投与量、投与期間、併用薬剤の有無など)、③宿主因子(患者の年齢、性、肝線維化進展度、インスリン抵抗性、薬剤感受性の遺伝的要因、遺伝多型:SNPなど)、の3因子に大別される(図1)。

それぞれの因子と治療効果に関して具体的にまとめると以下のようなになる(括弧内の意味:治療効果が高い>低い)。

① ウイルス因子: HCV-RNA 量(低い>高い)、HCV 遺伝子型(2型>1型)、HCV-NS5Aの遺伝子変異(変異型>野生型)、HCVcore 遺伝子変

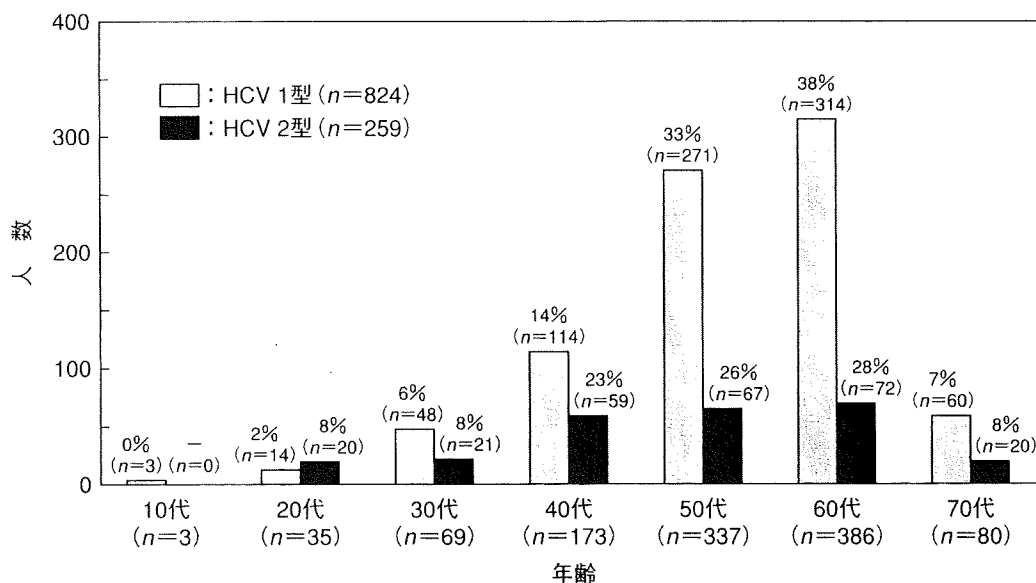


図 2 PegIFN α 2b/RBV治療例の年齢分布(HCV型別)

2004年12月～2006年12月導入症例, $n=1,083$.

HCV 1型($n=824$): 男性 457(55%), 女性 367, 平均年齢 56.6 歳(17～79 歳), F0-2 : 428, F3-4 : 210(33%).

HCV 2型($n=259$): 男性 127(49%), 女性 134, 平均年齢 52.2 歳(22～77 歳), F0-2 : 122, F3-4 : 47(28%).

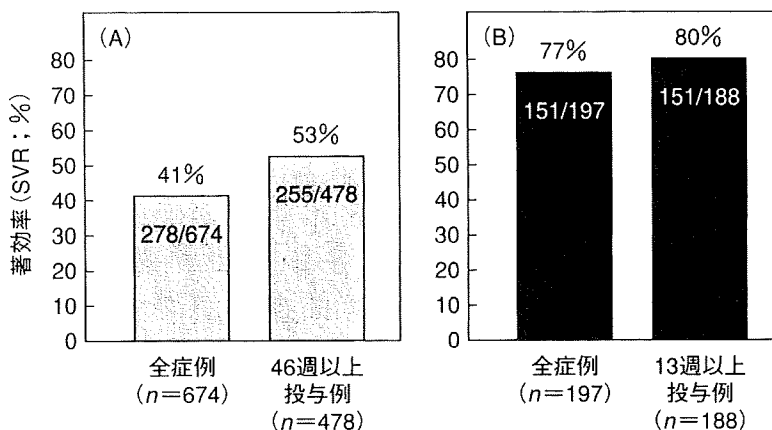


図 3 HCV型別PegIFN α 2b/RBV治療成績, 著効(SVR)率

A : HCV1 型高ウイルス群($n=674$), B : HCV2 型高ウイルス群($n=197$).

異(野生型>変異型).

② 薬剤因子: 投与量(多い>少ない), 治療期間(長い>短い), 併用薬剤の有無(RBV 併用あり>なし).

③ 宿主因子: 年齢(若年者>高齢者, 50 歳以下は SVR 率が高い), 肝線維化(軽度>高度), 性(男性>女性: PegIFN/RBV 併用療法で 60 歳以上の高齢者で), 脂肪肝(なし>あり), 血小板数(15 万以上>15 万未満).

IFN, PegIFN/RBV 併用療法の治療成績にプラスに働く因子とマイナスに働く因子が複雑に作用しあうため, 個々の事例において治療成績を事前に予測することはしばしば困難である. PegIFN/RBV 併用療法の治療効果予測に Dm が有用か, 検討を行った.

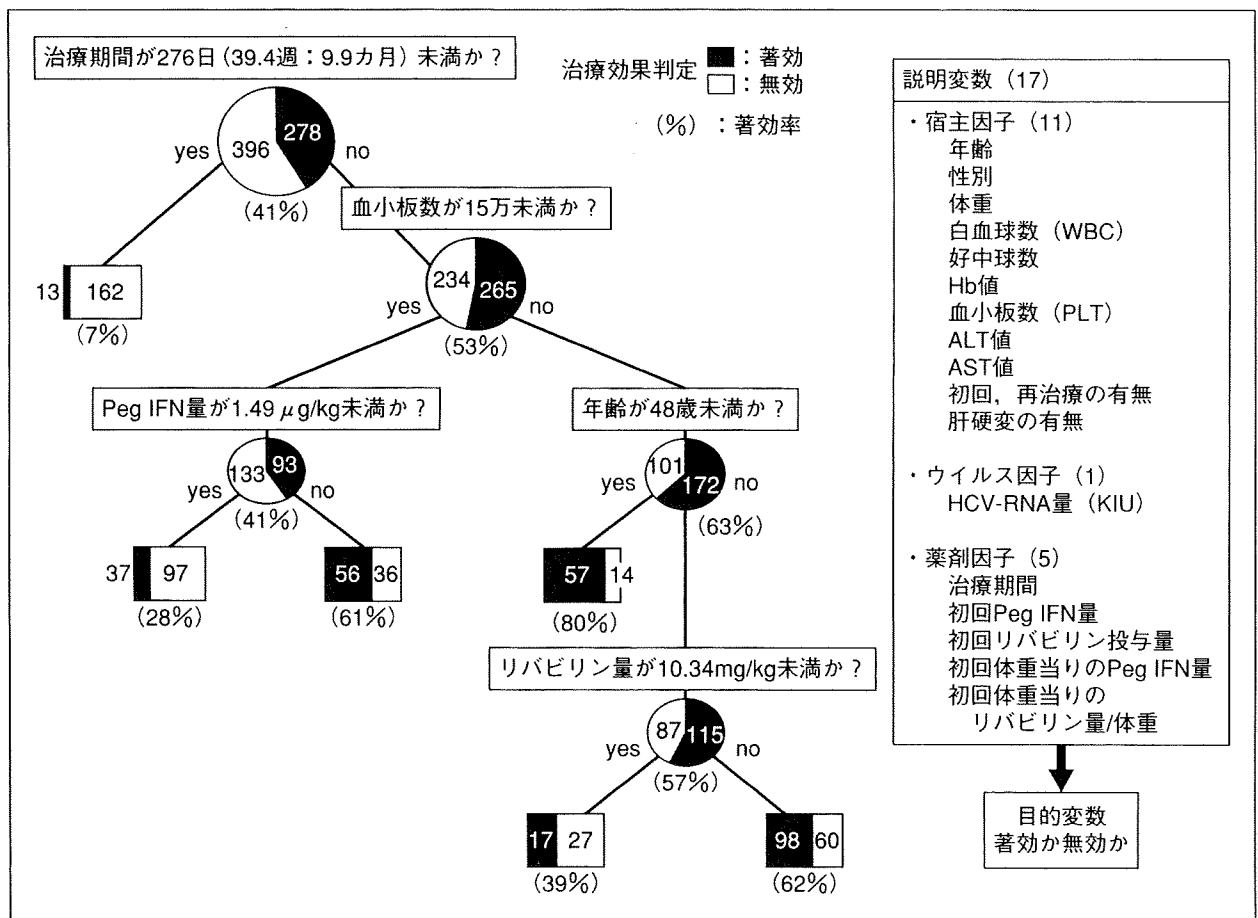


図4 HCV1b型高ウイルス例に対するPegIFN α 2b/RBV併用療法治療を行った674例での治療効果に関するデータマイニング解析(決定木法)

C型慢性肝炎に対するPegIFN/リバビリン併用療法の治療成績

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)肝硬変に対する治療に関する研究班(主任研究者:八橋 弘)では、肝硬変症例を含めてC型慢性肝炎に対するPegIFN/RBV併用療法の治療成績に関してDmを用いて解析を行ってきたので、その解析結果について紹介する。

2004年12月~2006年12月の期間、26の国立病院機構肝炎専門医療施設内にてPegIFN α 2bとRBV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、1,083例(HCV1型824例、2型259例)が本解析対象例として登録された(図2)。

HCV1型高ウイルス(100 KIU/ml)群で標準的治療を行った674例でのSVR(sustained viral response; 治療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、HCV2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3)。

データマイニング(決定木法)を用いたIFNの治療効果予測

HCV1型高ウイルス群674例を対象として17の説明変数[年齢、性別、体重、白血球数(WBC)、好中球数、Hb値、血小板数(PLT)、ALT値、AST値、初回再治療の有無、肝硬変の有無、HCV-RNA量(KIU)、初回PegIFN量、初回RBV投与量、初回体重当りのPegIFN量、初回体重当りのRBV量/体重]を用いて、目的変数をSVRとしてDm解析(決定木法)を行った(図4)。決定木法ではより重要な因子は上位に位置し、それぞれの条件をYes、Noとアルゴリズムのようにしてたどりつなげることで、各集団におけるSVR率が求められ

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

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 IFN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)

図 5 HCV1型高ウイルス群, PegIFNα2b/RBV治療を行った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)

る。本解析結果からは、SVRは、①治療期間276日かどうか、②血小板数が15万未満かどうか、③年齢が48歳かどうか、のほか、④薬剤投与量などによって規定され、それぞれの因子の組合せによりSVR率7~80%の6つの集団に区分された。なお、本Dm解析(決定木法)の精度は74.5%(502/674)であった。

データマイニング解析と変数選択法を用いた重回帰分析によるSVR率の予測式

HCV1型高ウイルス群674例でのデータをもとに多変量解析で有意となった因子とDm解析(決定木法)で選択された数字をもとにして、SVR率の算出を試みた。すなわち、Dm解析(決定木法)と変数選択法を癒合させた重回帰分析を組み合わせ、下記のようなSVR率の予測式を作成した(図5)。

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

[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: PegIFN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: 白血球数]

なお、本予測式の精度は71.2%(480/674)である。

具体例として、36歳の女性を対象にして、本帰式に個々の数字を当てはめて予測SVR率を算出すると以下ようになる(図6)。治療期間が337日の場合、276日より多いことから42.95ポイント加算する。年齢が36歳と、48歳より若いことから20.84ポイント加算する。体重が67.6kgであることから、体重に0.5065の係数をかけた34.23ポイントを減算する。初回PegIFN投与量が100 μgであり、75 μgより多いことから15.99ポイント加算する。血小板数が19.4万と、15万より多いことから11.05ポイントに係数のゼロをかけるとゼロポイントの減算にとどまる。慢性肝炎であることから15.91ポイント加算する。白血球数が6,000であることから、この白血球数に0.002682の係数をかけた16.09を加算し合計すると予測SVR率は77.55%と計算された。実際この症例は上記条件のもとに治療を行いSVRとなった。

著効率 (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	337日	42.95×1=42.95
b: 年齢	48歳未満→1, 48歳以上→0	36歳	20.84×1=20.84
c: 体重(kg)		67.6kg	-0.5065×67.6=-34.23
d: Peg IFN量	75 μg以上→1, 75 μg未満→0	100 μg	15.99×1=15.99
e: 血小板数	15万未満→1, 15万以上→0	19.4万	-11.05×0=0
f: 診断	慢性肝炎→1, 肝硬変→0	慢性肝炎	15.91×1=15.91
g: 白血球数		6,000	0.002682×6,000=16.09

予測SVR率 → 77.55%

図 6 重回帰分析(stepwise regression)での予測SVR率の算出

データマイニング解析結果の解釈と問題点

Dm 解析(決定木法)で示されたアルゴリズムを絶対視してはいけない。決定木をたとえていえば、登山における山の頂上に到達するための道筋のひとつを示したにすぎない。他の優れた道が隠れている可能性を否定してはいけない。Dm の解析結果の評価には検証が必要であり、他の集団でも同じような解析結果が得られるか確認する必要がある。

医学領域での Dm 解析の有用性に関しては、検討が今始まったばかりである。統計とはまった

く概念が異なるあらたな情報解析手法である Dm が広く理解されるには、もうすこし時間が必要のようである。

文献

- 1) 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.
- 2) 八橋 弘・他：データマイニング(Data mining)を用いた治療効果予測。肝胆膵, 57(5): 851-859, 2008.

* * *

データマイニング解析と治療戦略

八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター治療研究部/やつはし・ひろし

データマイニングとは●

データマイニング datamining (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あり、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り、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¹⁾。

Dmの歴史は、1980年代末からIBMアルデマン基礎研究所のDr. ラティシュ・アグルワルが開発した相関関係分析アルゴリズムに始まり、データマイニングという造語も最初に彼が唱えたといわれている。1990年代後半にデータマイニング・ソフトウェアが流通し始めたころから、Dmは金

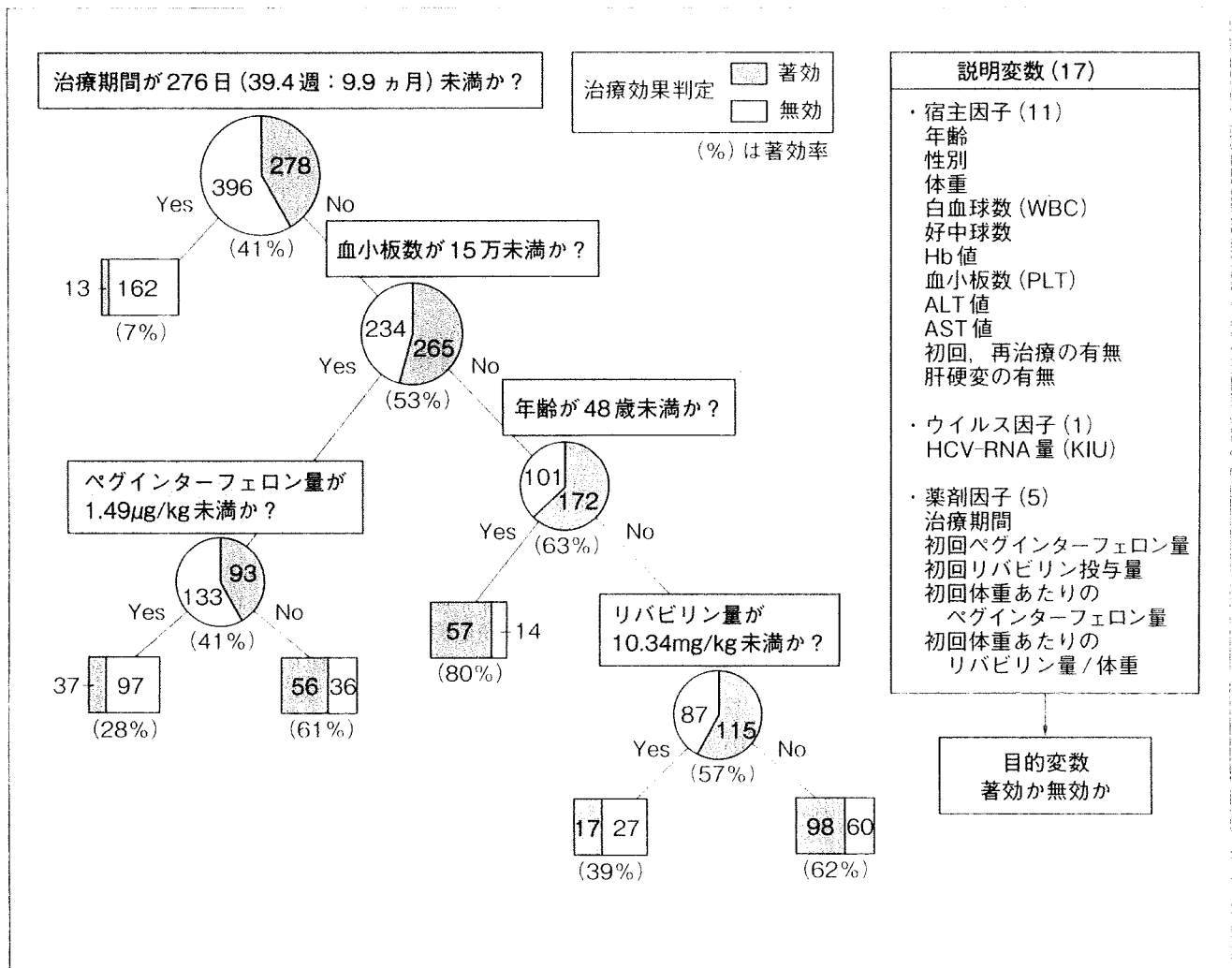


図1 HCV1b型高ウイルス例に対する PegIFNα 2b-RBV併用療法治療を行った674例での治療効果に関するデータマイニング解析(決定木法)

● データマイニングとは、先進的情報解析システムである。

● データマイニングは、遺伝情報の解析、SNPの組み合わせ解析などでの活躍が期待されている。

融、流通業界に浸透しはじめ、本解析手法が未来予測に有用であることが広く知られるようになった。

Dmを理解するうえで重要なポイントは、統計解析との違いを明確に理解することである。統計解析では限られたサンプルの中から仮説を検証する解析手法で解析前に前提となる仮説をあらかじめ設ける必要があるのに対しDmでは仮説を必要としない。Dmは膨大なデータから網羅的に高速探索し精緻に解析して仮説を発見するという仮説発見型の解析手法で、両者の根本的な概念は全く異なっている。

Dmは、実生活、金融、流通の領域ではすでに浸透し、何か新しい事実を見つけ出すという観点からは仮説を必要とせず網羅的で、情報過多の現代社会に合致した新たな情報解析手法である。

データマイニング(決定木法)を用いたC型慢性肝炎インターフェロン治療効果予測●

C型慢性肝炎インターフェロン(IFN)治療には、ウイルス因子、宿主因子、薬剤因子などの多数の因子が関与している。特にHCV1型高ウイルス症例に対するペグIFN(PegIFN)とリバビリン(RBV)併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子は、多変量解析を用いても複数の因子が多く抽出され、単独での決定的な治療効果予測因子は見出しがたい。

いくつかの因子を組み合わせるとPegIFN/RBV

併用療法の治療効果を予測するために、Dm解析を行ったものが図1である。対象は、HCV1型高ウイルス群674例で、年齢や性別などの17の説明変数を用い、著効か無効かを目的変数として、Dm解析の中でも決定木法を用いて解析し表現した。決定木法では、より重要な因子は上位に位置し、それぞれの条件をYes、Noとアルゴリズムのようにしてたどることで、各集団におけるSVR率が求められる。本解析結果からは、SVR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)薬剤投与量などによって規定され、それぞれの因子の組み合わせによりSVR率として7%から80%の6つの集団に区分された。

おわりに●

医学領域でのDm解析の有用性に関しては検討が今始まったばかりである。Dmは、今後、膨大な遺伝情報の解析、SNPの組み合わせ解析、特に薬剤感受性の解明や治療効果予測を目的とする場合に、統計解析とは異なる新たな情報処理方法として今後、その活躍が期待されている。

文 献

- 1) 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

Long-term trends of the incidence of hepatocellular carcinoma in the Nagasaki prefecture, Japan

NAOTA TAURA¹, HIROSHI YATSUHASHI¹, KAZUHIKO NAKAO²,
TATSUKI ICHIKAWA² and HIROMI ISHIBASHI¹

¹Clinical Research Center, National Nagasaki Medical Center, Kubara 2-1001-1, Omura, Nagasaki 856-8562; ²The First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Sakamoto 1-7-1, Nagasaki 852-8501, Japan

Received April 14, 2008; Accepted August 4, 2008

DOI: 10.3892/or_00000212

Abstract. The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in Japan is still increasing. The aim of the present study was to analyze the epidemiological trend of HCC in the Western area of Japan, Nagasaki. A total of 1,807 patients with HCC diagnosed at our two hospitals between 1981 and 2005 were consecutively recruited for this study. Cohorts of patients with HCC were categorized into five-year intervals. The etiology of HCC was categorized into four groups: HCC-B: HBsAg positive, HCVAb negative, HCC-C: HCVAb positive, HBsAg negative, HCC-BC: both of HBsAg and HCVAb positive and HCC-nonBC: both of HBsAg and HCVAb negative. The number and proportion of HCC-B cases decreased from 1986 to 1990 and thereafter stabilized, whereas those of HCC-C reached the peak from 1995 to 2000 and thereafter decreased. On the other hand, the number and ratio of the HCC-nonBC cases continued to increase in the whole period. The male/female ratio of HCC-C patients decreased from 6.4 in the period 1981-1985 to 1.9 in 2001-2005, indicating clearly the increase of female patients. On the other hand, the male/female ratio of other types of HCC patients did not change during the period. HCC patients rapidly increased from 1981 to 2000 and this increase was originated from that of HCC-C. The increase of the median age and the number of female patients with HCC-C was also demonstrated. The increase in the number and the proportion of the HCC-nonBC patients was also significant.

Introduction

Primary liver cancer is the most common primary cancer of the liver accounting for ~6% of all human cancers. It is estimated that half a million cases occur worldwide annually, making

primary liver cancer the fifth most common malignancy in men and the ninth in women (1-6). Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for 85 to 90% of primary liver cancers (7) and the age-adjusted HCC mortality rate has increased in recent decades in Japan (8). Similarly, a trend of increasing rates of HCC has been reported from several developed countries in North America, Europe and Asia (9,10). HCC often develops in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), excessive alcohol consumption, or nonalcoholic fatty liver disease. Of the hepatitis viruses which cause HCC, HCV is predominant in Japan (11-14).

Although the age-adjusted incidence of HCC has increased in Japan, sequential changes in background features of HCC patients are not fully understood (15). Yoshizawa reports that deaths due to HCC in Japan have continued to increase in males, particularly in those older than 60 years of age in the past 3 decades, although the reasons for this are unclear (16). To clarify factors affecting epidemiological changes in Japanese HCC patients, especially the change in age distribution and gender, we analyzed the underlying features of HCC patients in a two major liver center-based study.

Patients and methods

Patients. A total of 1,807 patients with HCC diagnosed between January 1981 and December 2005 in the Liver Disease Center, National Nagasaki Medical Center and in the outpatient clinic of The First Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital, were consecutively recruited for this study. The diagnosis of HCC was based on AFP levels and imaging techniques including ultrasonography (USG), computerized tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), hepatic angiography (HAG) and/or tumor biopsy. The diagnostic criteria for HCC were either a confirmative tumor biopsy or elevated AFP (≥ 20 ng/ml) and neovascularization in HAG and/or CT. Cohorts of patients with HCC were categorized into five-year intervals (1981-1985, 1986-1990, 1991-1995, 1996-2000 and 2001-2005).

Etiology of HCC. Sera were stored at -80°C until use. A diagnosis of chronic HCV infection was based on the presence of HCVAb (microparticle enzyme immunoassay; Abbott

Correspondence to: Dr Naota Taura, Clinical Research Center, National Nagasaki Medical Center, Kubara 2-1001-1, Omura, Nagasaki 856-8562, Japan
E-mail: ntaura@nmc-research.jp

Key words: hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, aging, Japan

Table I. The characteristics of HCC patients, 1981-2005.

Period	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	Total
Number	240	316	369	419	463	1807
Gender						
Male	194	257	268	314	314	1347
Female	46	59	101	105	149	460
Ratio (male/female)	4.2	4.4	2.7	3.0	2.1	2.9
Age (y.o) (IQR)	57 (6.5)	61 (5.1)	63 (5.4)	66 (5.1)	68 (6.3)	64 (6.5)
Hepatitis virus						
HCC-B	95	70	80	67	100	412
HCC-C	111	213	240	292	278	1134
HCC-B+C	8	8	9	11	10	46
HCC-nonBC	26	25	40	49	75	215

Gender: 2000-2005 vs. 1981-1985 $p=0.0003$; 2000-2005 vs. 1986-1990 $p\leq 0.0001$; 2000-2005 vs. 1991-1995 $p=0.1330$; 2000-2005 vs. 1996-2000 $p=0.0197$. Age: 2000-2005 vs. 1981-1985 $p\leq 0.0001$; 2000-2005 vs. 1986-1990 $p\leq 0.0001$; 2000-2005 vs. 1991-1995 $p\leq 0.0001$ and 2000-2005 vs. 1996-2000 $p=0.0292$. IQR, interquartile range.

Laboratories) and HCV-RNA detected by polymerase chain reaction (PCR), whereas diagnosis of chronic HBV infection was based on the presence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) (enzyme-linked immunosorbent assay; Abbott Laboratories).

Statistical analysis. The data were analyzed by the Mann-Whitney test for the continuous ordinal data between two qualitative variables. The standard deviation was calculated based on the binomial model for the response proportion. $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results

Clinical features of the studied patients. A total of 1,807 patients with HCC were diagnosed at our hospital from 1981 to 2005. There were 1,347 male (75%) and 460 female (25%) patients, with a median age of 64 years. The proportion of patients diagnosed as HCC-B (HBV-associated: HBsAg positive, HCVAb negative) was 23% (412 of 1,807), whereas 63% (1,134 of 1,807) had HCC-C (HCV-associated: HCVAb positive, HBsAg negative) and an additional 3% (46 of 1,807) had HCC associated with both viruses. The remaining 215 patients (12%) showed both of the virus markers negative.

As shown in Table I and Fig. 1, the number and proportion of HCC-B cases decreased from 1986 to 1990 and thereafter stabilized, whereas those of HCC-C reached the peak in the period 1996-2000 and thereafter decreased. The number and proportion of the HCC-nonBC (HBsAg and HCVAb negative) cases continued to increase in the whole period.

Background features for patients with HCC. Fig. 2 shows the median age at diagnosis of HCC-B, HCC-C and HCC-nonBC in five-year intervals (1981-1985, 1986-1990, 1991-1995, 1996-2000 and 2001-2005). The median age of patients at diagnosis of HCC-C showed a steadily significant increase

from 58 to 69 years of age during the period. The median age of patients with HCC-B and HCC-nonBC did not significantly change during the period.

Fig. 3 shows the age distribution of patients with HCC-B and HCC-C with the five 5-year intervals. There was no difference in the age distribution of patients with HCC-B during these periods. In contrast, HCC-C obviously had a trend to increase in the number of patients aged >65 years.

Table I shows that the male/female ratio of HCC patients decreased from 4.2 in the period 1981-1985 to 2.1 in 2001-2005, indicating clearly the increase of female patients. In analysis of patients in HCC-C, the male/female ratio in the periods 1981-1985, 1986-1990, 1991-1995, 1996-2000 and 2001-2005 were 6.4, 4.8, 2.5, 2.7 and 1.9, respectively (1981-1985 vs. 2001-2005, $p\leq 0.0001$) (Table II). The ratio became clearly smaller, indicates an increase in female patients with HCC-C. On the other hand, the male/female ratio of other types of HCC patients did not significantly change during the period.

Discussion

This was a two major liver center-based study designed to examine the sequential change in the background of HCC patients during the past 25 years, 1981-2005. More than 80% of our patients had chronic HBV or HCV infections. During the observation period, the number and proportion of HCC-B cases decreased in the period 1986-1990 and thereafter reached a plateau, whereas HCC-C reached a peak in the period 1995-2000 and thereafter slightly decreased. On the other hand, the number and the proportion of HCC-nonBC gradually increased in the periods of 1981-1985, 1986-1990, 1991-1995, 1996-2000 and 2001-2005 being 26 (11%), 25 (8%), 40 (11%), 49 (12%) and 75 (16%), respectively. Previous studies from Japan reported that the proportion of HCC-C had been increased and reached a plateau in the

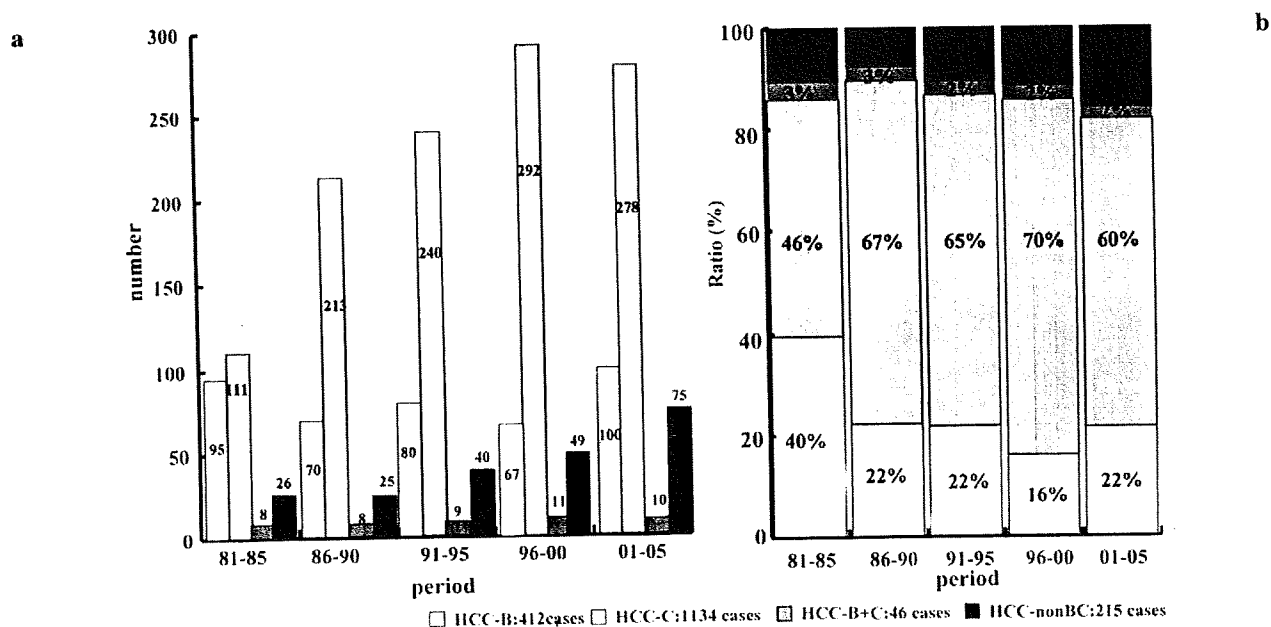


Figure 1. Sequential changes in the number (a) and ratio (b) of HCC patients categorized by etiology during the period 1981-2005 with 5-year intervals.

Table II. The number and male/female ratio of HCC patients during the period of 1981-2005.

Period	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	Total
Number	240	316	369	419	463	1807
Total						
Male	194	257	268	314	314	1347
Female	46	59	101	105	149	460
Ratio (male/female)	4.2	4.4	2.7	3.0	2.1	2.9
HCC-B						
Male	69	54	61	55	74	313
Female	26	16	19	12	26	99
Ratio (male/female)	2.7	3.4	3.2	4.6	2.9	3.2
HCC-C						
Male	96	176	172	212	182	838
Female	15	37	68	80	96	296
Ratio (male/female)	6.4	4.8	2.5	2.7	1.9	2.8
HCC-nonBC						
Male	21	20	29	40	51	1347
Female	5	5	11	9	24	460
Ratio (male/female)	4.2	4.0	2.6	4.4	2.1	2.9

HBV and nBnC: NS. HCV: 2000-2005 vs. 1981-1985 $p \leq 0.0001$; 2000-2005 vs. 1986-1990 $p \leq 0.0001$; 1996-2000 vs. 1981-1985 $p = 0.0033$; 1996-2000 vs. 1986-1990 $p = 0.0084$; 1991-1995 vs. 1981-1985 $p = 0.0024$ and 1991-1995 vs. 1986-1990 $p = 0.0058$.

period of 1981-2001 (8,15,17-19). However, in our study, the number and proportion of HCC-C cases decreased in the period 2001-2005. This may be due to interferon therapy associated with a decreased incidence of HCC (20-24). Iron depletion for chronic hepatitis C patients is a promising modality for lowering the risk of progression to HCC

(25,26). Oral supplementation with oral branched-chain amino acids has been useful in the prevention HCC (27). Finally, the chronically HCV-infected population is aging in Japan. Yoshizawa reported that age-specific prevalence for the presence of HCVAb among ~300,000 voluntary blood donors from Hiroshima in 1999 clearly increased with the

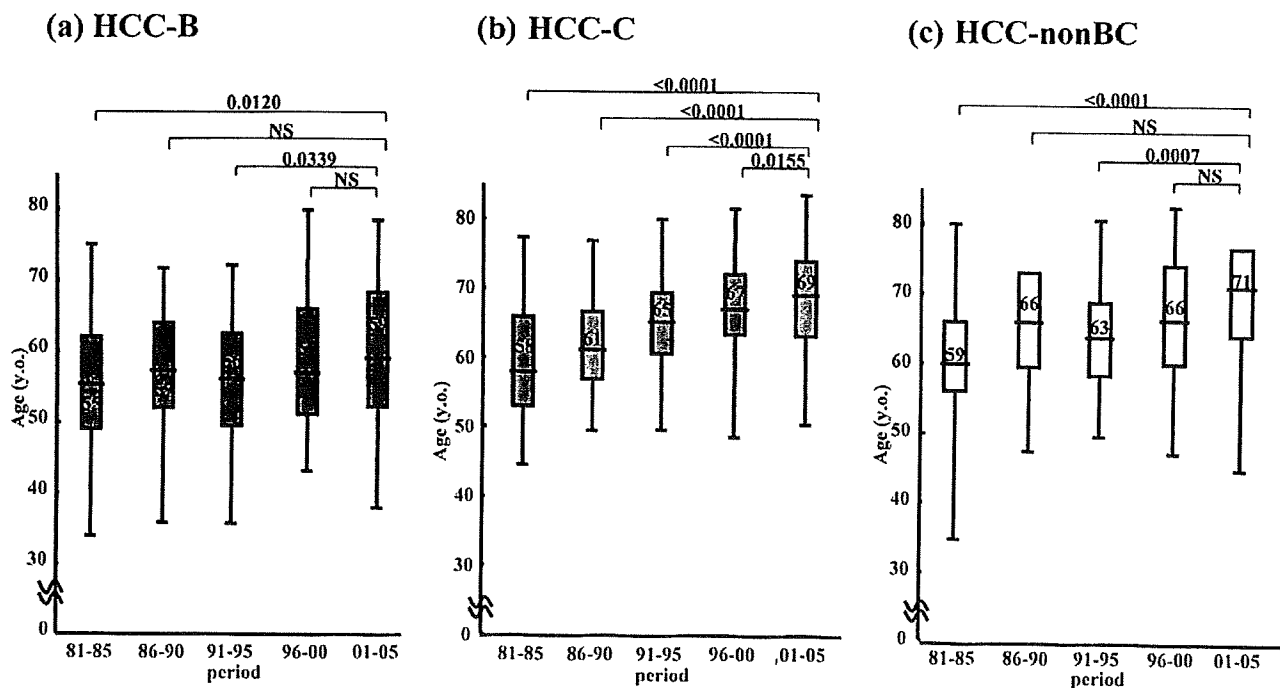


Figure 2. Sequential changes in the median age of HCC patients categorized by etiology during the period, 1981-2005 with 5-year intervals. (a) HCC-B, (b) HCC-C and (c) HCC-nonBC type $p < 0.05$.

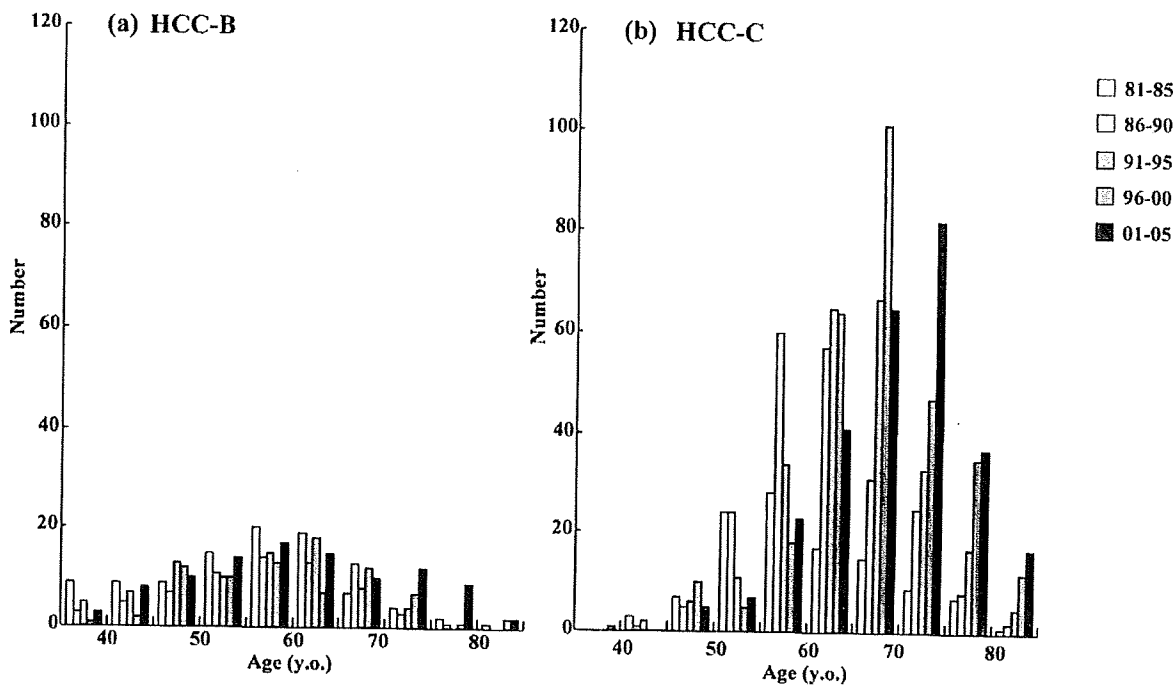


Figure 3. Changes in the age distribution of patients with HCC-B and HCC-C during the period, 1981-2005 with 5-year intervals.

age, reaching the highest proportion of 7% in individuals who were >70 years old (15,16). In this study, the median age of patients with HCC-C steadily increased from 58 to 69 years of age during the studied period. *i.e.* HCV infected people become older and they were regarded as a high risk for HCC.

In almost all populations, males have higher liver cancer proportions than females, with the male/female ratios usually

averaging between 2:1 and 4:1 (7). However, the male/female ratio of HCC in Japan was 4.5 in the period 1983-1985 and 2.57 in 2000-2001 (17). In analysis of background features among HCC patients, HCC-B and HCC-nonBC cases revealed no significant change, whereas the male/female ratio of patients with HCC-C steadily decreased from 6.4 to 1.9 during the period. We suggest that the increase of female

patient with HCC-C was caused by the aging of HCV infected people. The increase of females among HCC patients was considered to increase because of HCC-C.

It is known that 2 to 4 decades of chronic HCV infection are required to develop cirrhosis and subsequent HCC (28-31). The number of HCC cases has increased in Japan, because individuals infected with HCV in the past have grown old and have reached the cancer-bearing age. The prevalence of HCV infection in young Japanese individuals is low and the incidence of HCVAb is very low because of preventative actions against HCV infection such as the screening of blood products for HCV and the use of sterile medical equipment (32). Additionally, we showed that the number and proportion of patients with HCC-C cases decreased together with an increase in the median age, whereas the number and ratio of HCC-nonBC steadily increased during the studied period. Based on these findings it may be expected that the incidence of HCC-nonBC in Japan may continue to increase even after the consequence of the HCV epidemic level off in the near future, although Japan is far advanced with regard to HCC-C.

In summary, HCC patients rapidly increased from 1981 to 2000 and this increase originated from HCC-C and the increase of the median age and the number of female patients with HCC-C. Increase in the number and proportion of the HCC-nonBC patients are also significant.

References

- El-Serag HB and Mason AC: Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 160: 3227-3230, 2000.
- El-Serag HB: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 5: 87-107, 2001.
- El-Serag HB, Hampel H, Yeh C and Rabeneck L: Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 36: 1439-1445, 2002.
- El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 36: S74-S83, 2002.
- El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 35: S72-S78, 2002.
- Hassan MM, Frome A, Patt YZ and El-Serag HB: Rising prevalence of hepatitis C virus infection among patients recently diagnosed with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Clin Gastroenterol* 35: 266-269, 2002.
- El-Serag HB and Rudolph KL: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 132: 2557-2576, 2007.
- Kiyosawa K and Tanaka E: Characteristics of hepatocellular carcinoma in Japan. *Oncology* 62: 5-7, 2002.
- McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS and Fraumeni JF Jr: International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 94: 290-296, 2001.
- Bosch FX, Ribes J, Diaz M and Cleries R: Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 127: S5-S16, 2004.
- Hamasaki K, Nakata K, Tsutsumi T, *et al*: Changes in the prevalence of hepatitis B and C infection in patients with hepatocellular carcinoma in the Nagasaki Prefecture, Japan. *J Med Virol* 40: 146-149, 1993.
- Kato Y, Nakata K, Omagari K, *et al*: Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. Analysis of infectious hepatitis viruses. *Cancer* 74: 2234-2238, 1994.
- Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, *et al*: Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C- viral infection in Japan. *Hepatology* 22: 1027-1033, 1995.
- Shiratori Y, Shiina S, Zhang PY, *et al*: Does dual infection by hepatitis B and C viruses play an important role in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma in Japan? *Cancer* 80: 2060-2067, 1997.
- Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, *et al*: Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 127: S17-S26, 2004.
- Yoshizawa H: Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 62: 8-17, 2002.
- Umemura T and Kiyosawa K: Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 37 (Suppl 2): S95-S100, 2007.
- Taura N, Yatsuhashi H, Hamasaki K, *et al*: Increasing hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma mortality and aging: Long term trends in Japan. *Hepatol Res* 34: 130-134, 2006.
- Taura N, Hamasaki K, Nakao K, *et al*: Aging of patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: long-term trends in Japan. *Oncol Rep* 16: 837-843, 2006.
- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, *et al*: Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346: 1051-1055, 1995.
- Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, *et al*: Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 357: 196-197, 2001.
- Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, *et al*: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* 27: 1394-1402, 1998.
- Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, *et al*: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29: 1124-1130, 1999.
- Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A, *et al*: Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular carcinoma after a sustained response to interferon therapy. *Cancer* 101: 1616-1622, 2004.
- Kato J, Miyamishi K, Kobune M, *et al*: Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 42: 830-836, 2007.
- Furutani T, Hino K, Okuda M, *et al*: Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Gastroenterology* 130: 2087-2098, 2006.
- Muto Y, Sato S, Watanabe A, *et al*: Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 705-713, 2005.
- Deuffic S, Poynard T and Valleron AJ: Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat* 6: 411-413, 1999.
- El-Serag HB and Mason AC: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 340: 745-750, 1999.
- Planas R, Balleste B, Antonio Alvarez M, *et al*: Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 40: 823-830, 2004.
- Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA and El-Serag HB: Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 127: 1372-1380, 2004.
- Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, *et al*: Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 6: 198-203, 1996.

Interleukin-18 promoter polymorphisms and the disease progression of Hepatitis B virus-related liver disease

KIYOSHI MIGITA, KAZUMI SAWAKAMI-KOBAYASHI, YUMI MAEDA, KAZUHIKO NAKAO, SUSUMU KONDOH, MIKA SUGIURA, RYOKO KAWASUMI, OSAMU SEGAWA, HIDEJI TAJIMA, MASAYUKI MACHIDA, MINORU NAKAMURA, KOJI YANO, SEIGO ABIRU, EIJI KAWASAKI, HIROSHI YATSUHASHI, KATSUMI EGUCHI, and HIROMI ISHIBASHI

OMURA, CHIBA, NAGASAKI, AND IBARAKI, JAPAN

In this study, we aimed to explore whether interleukin-18 (IL-18) gene-promoter polymorphisms are associated with the outcome of hepatitis B virus (HBV) infection. In all, 204 chronically HBV-infected patients were recruited in this study. Of the 204 HBV-infected patients, 43 were considered to be inactive HBV carriers based on the sustained normalization of serum alanine aminotransferase (ALT) together with seropositivity for the antibody to hepatitis B e-antigen (anti-HBe). A total of 161 patients were found to have chronic progressive liver disease, which included cirrhosis. In these HBV-infected patients, the frequencies of AA genotype of IL-18 gene-promoter polymorphisms at position -607 and C allele at position -137 were significantly higher in inactive HBV carriers compared with those in patients with chronic progressive liver disease. These polymorphisms of the IL-18 promoter regions (-607 and -137) could be associated with different outcomes of HBV infection. (*Translational Research* 2009;153:91-96)

Abbreviation: ALT = alanine aminotransferase; CI = confidence interval; CPLD = chronic progressive liver disease; anti-HBe = hepatitis B e-antigen; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HBV = hepatitis B virus; HCC = hepatocellular carcinoma; IFN- γ = interferon- γ ; IL-18 = interleukin-18; OR = odds ratio; PCR = polymerase chain reaction; SNP = single nucleotide polymorphism; Th₁ = T-helper type 1; TMA = transcription-mediated amplification

Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the most prevalent chronic viral diseases in the world.¹ Most individuals with persistent HBV in-

fection develop chronic hepatitis, which can progress to cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC).² Increasing evidence indicates that genetic factors influence the natural history of chronic liver diseases.³ Furthermore, several recent advances concerning the polymorphism of cytokines that control the host response to the virus could play an important role in determining the outcome of HBV infection.⁴ Previous studies have shown that the capacity of cytokine production varies among individuals and correlates with single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the promoter region of various cytokine genes.⁵ Also, cytokine gene polymorphisms were associated with the severity of the liver disease in patient with HBV infection,⁶ which may provide clues to clarify the mechanism for the progression of viral hepatitis.

Interleukin-18 (IL-18) was first described as an interferon- γ (IFN- γ)-producing factor, and it has multiple functions including the activation of cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells and the promotion

From the Clinical Research Center, NHO Nagasaki Medical Center, Kubara 2-1001-1, Omura 856-8652, Japan; the Precision System Science Co. Ltd., 88, Kamihongou, Matsudo-shi, Chiba, Japan; the First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine Sakamoto 1-7-1, Nagasaki 852-8501, Japan; and the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 1-1-1 Higashi, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan.

Submitted for publication April 9, 2008; revision submitted November 14, 2008; accepted for publication November 17, 2008.

Reprint requests: Kiyoshi Migita, MD, Clinical Research Center, NHO Nagasaki Medical Center, Kubara 2-1001-1, Omura 856-8652, Japan. e-mail: migita@nmc.hosp.go.jp.

1931-5244/\$ – see front matter

© 2009 Mosby, Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.trsl.2008.11.008

AT A GLANCE COMMENTARY

Background

The mechanisms underlying pathogenesis and the progression of chronic hepatitis B virus (HBV) infection have not been properly elucidated. Accordingly, no satisfactory therapeutic approaches are available to treat the millions of chronic HBV carriers. Although chronic HBV infection is induced by HBV, the immune system plays an important, yet poorly understood, role in its pathogenesis.

Translational Significance

In this study, we investigated a relationship between interleukin (IL)-18 promoter polymorphisms and the disease progression of chronic HBV-related liver diseases. Our data suggest that polymorphisms at the IL-18 gene-promoter region could be associated with different outcomes of HBV infection.

of T-helper type 1 (Th₁)-type immune responses.⁷ Considering these multiple functions, IL-18 may activate effector cells that are involved in the cytotoxicity against pathogens or malignant cells. Because it is involved in the inflammatory cytokine network, IL-18 could have an important role in the development of chronic inflammatory diseases.⁸ Recent findings show that the IL-18 gene-promoter region regulates the gene expression of this cytokine.⁹ Interestingly, 2 SNPs at position -607 A/C and -137 G/C within the IL-18 promoter region were suggested to alter the IL-18 promoter activity.⁹ Taking this evidence into consideration, we investigated the possible role of the SNPs of IL-18 gene-promoter region in the progression of chronic hepatitis B.

PATIENTS AND METHODS

Patients. A total of 204 patients, who were positive for the hepatitis B surface antigen (HBsAg) and who visited the clinics for treatment of liver disease at Nagasaki University Hospital or at National Nagasaki Medical Center between August 1999, and December 2003, were enrolled in this study. Sixty three healthy volunteers (33 males and 30 females) served as a control group. The patients were followed regularly with measurements of serum alanine aminotransferase (ALT) and HBV markers, such as HBsAg, hepatitis B e-antigen (HBeAg), and anti-HBe, using commercially available radioimmunoassay kits (Dainabot, Tokyo, Japan) every 3–6 months. Patients were also examined with ultrasonography or computed

Table I. Clinical characteristics of 204 HBV carrier

Variable	Patients with inactive HBV carrier (n = 43)	Patients with CPLD (n = 161)
Sex (male/female)	20/23	114/47
Age (years)	55 ± 18	50 ± 14
HBeAg/anti-HBe status	0/43	53/109
Chronic hepatitis/cirrhosis		68/93
Serum ALT (IU/L)	21 ± 8	74 ± 101
HBV-DNA	(n = 31)	(n = 148)
< 10 ⁵ copies/mL	31	60
≥ 10 ⁵ copies/mL	0	88
Liver biopsy specimen available during study period	(n = 6)	(n = 51)
Stage of fibrosis		
F0–F2	6	15
F3–F4	0	36

NOTES: Age and serum ALT are expressed as mean ± SD.

tomography of the liver every 3–6 months. Serum HBV-DNA was detected by the transcription-mediated amplification (TMA) method¹⁰ as described previously. The results were expressed as the logarithm of the genome equivalent per milliliter (LGE/mL). The detection limit of this method is 3.7 LGE/mL. The patients receiving IFN therapy or antinucleoside analog reverse transcriptase inhibitor therapy were excluded in this study. The study protocol was approved by the Ethics Committees of both the Nagasaki University Hospital and the National Nagasaki Medical Center, and informed consent was obtained from each individual. Of 204 patients, 43 (20 male, 23 female; mean age ± standard deviation [SD], 55 ± 18 years) were considered to be inactive HBV carriers based on sustained normal serum ALT levels together with seropositivity for anti-HBe throughout the study. Of 43 inactive HBV carriers, all 31 patients tested for HBV-DNA had serum HBV-DNA levels less than 10⁵ copies/mL (Table I). In addition, 161 of the 204 HBV carriers were considered to have chronic progressive liver disease (CPLD) such as chronic hepatitis or cirrhosis, which is manifested by elevated serum ALT levels and by clinical or histologic findings on liver tissue study during the follow-up period. This group comprised 114 males and 47 females (mean age ± SD, 50 ± 14 years). The ratio of males to females was significantly higher in CPLD patients compared with those in inactive HBV carrier ($P = 0.005$) (Table I). In accordance with the previous report, this ratio demonstrated that the patient gender affects the disease progression in HBV infection.¹¹ The group of patients with CLPD was classified into the following 3 subgroups: (1) 62