

平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：データマイニング手法を用いた効果的な C 型肝炎治療法に関する研究

課題番号：H20-肝炎-一般-006

研究代表者：泉 並木

I. 研究の意義

- (1) 我が国の肝臓の 70%以上は C 型肝炎ウイルス持続感染者から発生する。
- (2) 抗ウイルス治療による C 型肝炎ウイルス排除は、肝臓を大幅に減少させると期待される。
- (3) しかし難治例においては、現在の標準治療であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法でウイルスが排除される確率は 50%である。より有効な新規薬剤が開発中であるが、実用化には数年間を要する。
- (4) したがって、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法における治療抵抗性要因の解析と、それに基づく個別化治療法を確立し、ウイルス排除率を向上させる工夫が必要である。
- (5) 治療効果を個々の症例で治療開始前に予測する科学的根拠がないため、診療を担当する医師や患者がペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行うべきかどうかの判断ができない。一般的検査によって治療効果予測ができれば、患者の治療機会が増える可能性がある。
- (6) 発癌リスクの高い症例を同定し、抗ウイルス療法を積極的に行うことにより効率的な発癌抑止対策となる。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法における治療抵抗性要因をデータマイニングにより網羅的に解析し、個々の症例ごとの効果予測に基づく個別化治療アルゴリズムを確立する。
- (2) 八橋班との共同研究によりアルゴリズムの妥当性を検証し、普遍性を担保することにより、他施設でも臨床応用可能な有用性の高いアルゴリズムとなる。
- (3) 個別化治療アルゴリズムにより、科学的根拠に基づいて治療効果を予測し、最適な治療法を選択することが可能となる。一般的な検査によって治療効果予測を行うことにより、C 型慢性肝炎に対する治療均てん化の重要な方策となる。
- (4) 副作用予測因子についてもデータマイニングにより網羅的に解析することにより、安全性を担保した治療が可能となる。
- (5) 発癌リスクの高い症例を同定するアルゴリズムを作成する。抗ウイルス療法を施行する際のインフォームド Consent において重要な情報になる。

III. 2 年間の研究成果

・研究代表者（泉並木）、研究分担者（黒崎雅之）

- (1) 1 年目に班員施設から 1530 例のデータを収集し、分析用データベースを構築した。2 年目にはさ

らに症例数を増やし、2117例からなる分析用データベースを構築した。

(2) データマイニング解析により、治療開始前に治療効果を予測するアルゴリズムを構築した。

(3) 一般臨床医の使用を考慮し、一般検査のみで治療効果を予測するアルゴリズムを作成し、八橋班の外部データで検証し、高い再現性を確認した (manuscript in submission)。

(4) 肝臓専門医による使用を目的とし、HCV 遺伝子変異 (NS5A, Core) や肝生検を含む治療効果予測モデルを作成した (manuscript in submission)。

(5) HCV 陰性化時期に応じた治療効果予測アルゴリズムを構築した。来年度、検証を行う。

(6) 発癌高リスク症例を同定するアルゴリズム構築のためのデータベースを作成した。

・研究分担者 (坂本直哉)

(1) データマイニング解析に必要な臨床データを収集し、データ入力を行った。

(2) ウイルス遺伝子変異 (ISDR, core) と治療効果の関連を示した。

(3) 年齢と副作用発現頻度の関連性を示した。

・研究分担者 (坂本穰)

(1) データマイニング解析に必要な臨床データを収集し、データ入力を行った。

(2) ISDR が 0 ないし 1 個の場合にのみ、コアアミノ酸変異が重要であることを示した。

(3) Core 領域が genotype 2 に対するインターフェロン治療効果を規定することを示した。

・研究分担者 (鈴木義之)

(1) データマイニング解析に必要な臨床データを収集し、データ入力を行った。

(2) インターフェロン・ベータは高齢者においても脱落が少なく安全な治療法であることを示した。

・研究分担者 (菅内文中)

(1) データマイニング解析に必要な臨床データを収集し、データ入力を行った。

(2) 高感度 HCV RNA 定量法による治療効果予測の向上を示した。

(3) インターフェロン治療により、共存する野生・変異型 core 遺伝子のうち変異型が残存することを示した。

・研究分担者 (平松直樹)

(1) データマイニング解析に必要な臨床データを収集し、データ入力を行った。

(2) 副作用 (貧血) を予測するアルゴリズムを作成した。

・研究分担者 (田守昭博)

(1) データマイニング解析に必要な臨床データを収集し、データ入力を行った。

(2) ペグインターフェロン α 2b・リバビリン併用療法無効例に対してペグインターフェロン α 2a・リバビリン併用療法による再治療を実施し、初回治療時と再治療においてウイルス消失時期に差異を認めることを示した。

・研究分担者 (岩崎 学)

(1) データマイニング解析の監修、および統計学的助言を行った。

(2) データマイニング解析はロジスティック回帰に遜色ないことを示した。

IV. 22年度の課題

(1) HCV 遺伝子変異 (NS5A, Core) を含む治療効果予測アルゴリズムを検証し、より予測精度の高いアルゴリズムを構築し、普及啓発を行う。

(2) HCV 陰性化時期に応じた治療効果予測アルゴリズムを検証し、難治症例に対する延長療法の適応基準、目標薬剤投与量を明らかとする。

(3) 発癌高リスク症例を同定するアルゴリズムを構築する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 一般検査を用いた個別化治療アルゴリズムにより、個々の症例で科学的根拠に基づいて治療効果を予測し、最適な治療法を選択することが可能となるため、治療の均てん化に寄与する。治療効果予測ができれば、患者の治療機会が増える可能性がある。

(2) 副作用予測アルゴリズムにより、安全性向上に寄与する。

(3) 発癌予測アルゴリズムにより、肝発癌予防対策を講じる必要性が高い患者を特定でき、肝発癌防止対策を立てるための有力な情報が得られる。

(4) 最終的には肝炎から肝発癌に至る症例を減少させ、肝癌による死亡者を減少させられる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(1) データマイニング解析に基づく C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の治療効果予測と治療戦略 黒崎雅之、岩崎学、平松直樹、鈴木義之、坂本直哉、坂本穰、菅内文中、泉並木 第 45 回日本肝臓学会総会 (2009 年 6 月)

(2) Impact of Mutations in ISDR and Core Region of HCV on Pretreatment Prediction of Sustained Virological Response to Pegylated-interferon Plus Ribavirin Therapy: Classification and Regression Tree Analysis. Masayuki Kurosaki, Naoya Sakamoto, Manabu Iwasaki, Minoru Sakamoto, Yoshiyuki Suzuki, Naoki Hiramatsu, Fuminaka Sugauchi, Namiki Izumi. 16th International Symposium on HCV and related viruses (2009 年 10 月)

(3) A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis Masayuki Kurosaki, Kotaro Matsunaga, Itsuko Hirayama, Tomohiro Tanaka, Mitsuaki Sato, Yutaka Yasui, Nobuharu Tamaki, Naoki Umeda, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Kaoru Tsuchiya, Hiroyuki Nakanishi, Hiroki Ikeda, Jun Itakura Yuka, Takahashi, Yasuhiro Asahina, Nobuyuki Enomoto, Namiki Izumi Hepatology Research in press 2009.

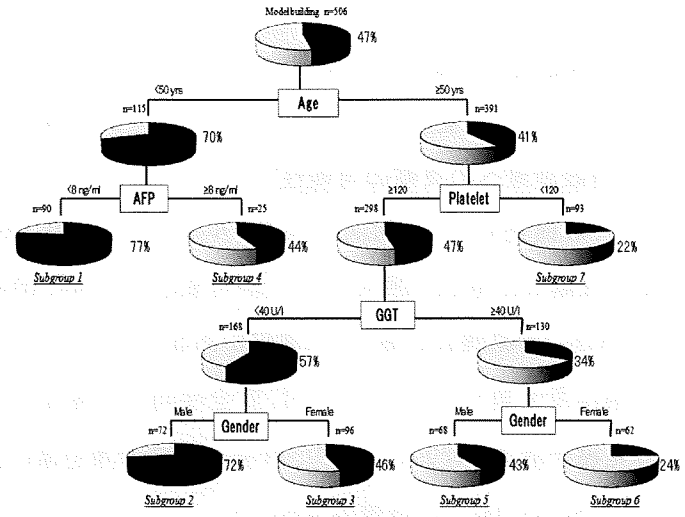
(4) Impact of ISDR and Core sequence of HCV on Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Classification and Regression Tree Analysis. Masayuki Kurosaki, Naoya Sakamoto, Manabu Iwasaki, Minoru Sakamoto, Yoshiyuki Suzuki, Naoki Hiramatsu, Fuminaka Sugauchi, Namiki Izumi.(in submission)

(5) Pretreatment Prediction of Response to Peginterferon Plus Ribavirin Therapy in Chronic Hepatitis C: Classification and Regression Tree Analysis. Masayuki Kurosaki, Naoya Sakamoto, Manabu Iwasaki, Minoru Sakamoto, Yoshiyuki Suzuki, Naoki Hiramatsu, Fuminaka Sugauchi, Namiki Izumi.(in submission)

知的財産権の取得及び申請 なし、ガイドライン作成 なし

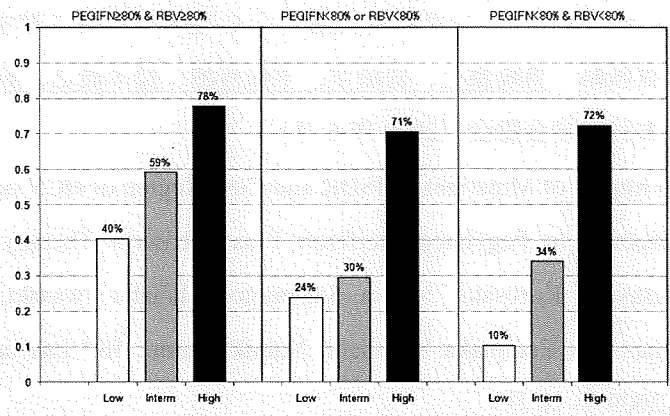
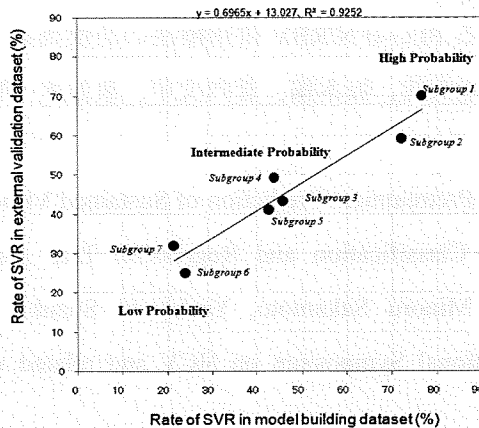
Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

- 治療開始前に、ウイルス学的著効 (ウイルス排除) を予測する 2 種類のアルゴリズムを構築した。
- 一般臨床医の使用を考慮し、一般検査のみを用いたウイルス学的著効予測アルゴリズムを作成し、予測ウイルス学的著効率が 72-77%の高率群、43-46%の中間群、22-24%の低率群に症例を分類できた。約 30%の症例が高率群、約 30%の症例が低率群に分類された。八橋班の外部データで検証し、高い再現性を確認した。高率群では薬剤投与量にかかわらずウイルス学的著効率が高いが、低率群では薬剤投与量が 80%以上の

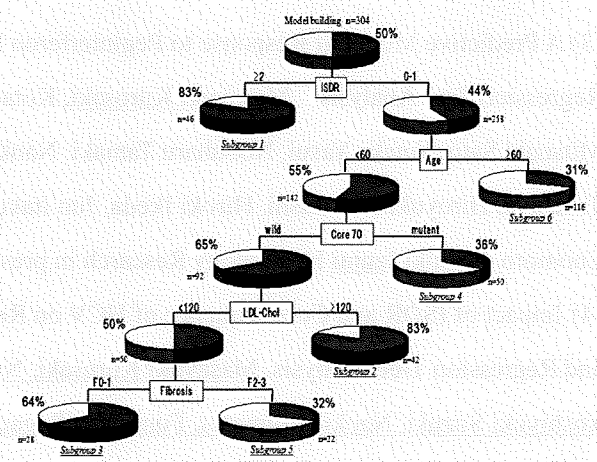


の低率群に症例を分類できた。約 30%の症例が高率群、約 30%の症例が低率群に分類された。八橋班の外部データで検証し、高い再現性を確認した。高率群では薬剤投与量にかかわらずウイルス学的著効率が高いが、低率群では薬剤投与量が 80%以上の

40%に対し、薬剤投与量が 80%未満になると 10%までウイルス学的著効率が低下することを示し、本アルゴリズムが薬剤投与量の指標にもなる可能性を示した (manuscript in submission)。



- 肝臓専門医による使用を目的とし、HCV 遺伝子変異を含むウイルス学的著効予測アルゴリズムを作成した。NS5A-ISDR 変異数、Core70 アミノ酸変異、年齢、LDL-Cholesterol、肝線維化が規定因子となった。このアルゴリズムにより、予測ウイルス学的著効率が 83%と高率な症例を同定可能であった。内部検証で高い再現性を確認した (manuscript in submission)。
- 血球減少 (高度貧血) の予測アルゴリズムを作成し、治療前 Hb、治療 2 週後 Hb 減少、年齢、Ccr により高リスク症例が同定できることを示した。
- 治療反応性 (HCVRNA 陰性化時期) を加味したアルゴリズムを作成した。HCVRNA が 12 週以内に陰性化しても、60 歳以上および NS5A-ISDR 野生型は再燃リスクが高く、12 週以降の HCVRNA 陰性化では、十分な薬剤投与量、あるいは治療期間延長によりウイルス学的著効率が上昇することを示した。



○研究代表者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴**

1978年から東京医科歯科大学第二内科

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

東京医科歯科大学第二内科学教室(武内重五郎教授、丸茂文昭教授、佐藤千史教授)、東京医科歯科大学消化器内科(渡辺守教授)、近畿大学消化器内科(工藤正俊教授)、山梨大学第一内科(榎本信幸教授)

・主な研究課題

B型・C型慢性肝炎の病態・診断・治療、肝癌の早期診断と局所治療

・これまでの研究実績

(1) Izumi N, Nishiguchi, Hino K, Suzuki F, Kumada K, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M. Management of Hepatitis C: Consensus of Japan Society of Hepatology 2009 **Hepato Res** in press.

(2) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higak M, Enomoto N and Izumi N. A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis. **Hepato Res** 2009: in press.

(3) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K and Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. **Nat Genet** 2009; 41(10): 1105-9.

(4) Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, Izumi N, Kohgo Y, Yamamoto K, Sato N, Shibuya A, Saito H, Sata M, Suzuki K, Kaneko S, Moriyama M, Omata M. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. **Hepato Int**. 2009; Epub.

(5) Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N, Kumada H. Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. **J Gastroenterol**. 2009;44:952-63.

(6) Asahina Y, Izumi N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Komatsu N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Kurosaki M, Enomoto N, Tasaka M, Sakamoto N, Miyake S. Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. **Gastroenterology**. 2008;134:1396-405.

(7) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Komatsu N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, Miyake S, Enomoto N, Izumi N. The presence of steatosis and elevation of alanine aminotransferase levels are associated with fibrosis progression in chronic hepatitis C with non-response to interferon therapy. **J Hepato**. 2008;48:736-42.

厚生労働省肝硬変を含めた慢性肝炎の治療研究班に参加し、ガイドライン作成に参画

「データマイニング手法を用いた効果的なC型肝炎治療法に関する研究」

研究代表者
泉 並木

武蔵野赤十字病院 消化器科

研究分担者

岩崎 学
黒崎 雅之
坂本 直哉
坂本 穰
菅内 文 中
鈴木 義之
田守 昭博
平松 直樹

成蹊大学 理工学部情報科学科
武蔵野赤十字病院 消化器科
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
山梨大学 大学院医学工学総合研究部
名古屋大学 大学院医学研究科
虎ノ門病院 肝臓科
大阪市立大学 大学院医学研究科
大阪大学 大学院医学系研究科

データマイニング手法を用いた効果的なC型肝炎治療法に関する研究

目的: C型肝炎に対する個別化治療モデルと肝癌抑制対策の構築

ヘグインターフェロン/リバビリン併用療法における問題点

- ✓ 治療成績の向上が必要
- ウイルス排除率50%
 - 治療抵抗性要因に基づく個別化治療法の確立
 - 副作用予測による安全な治療、治療完遂率の向上
- ✓ 患者の治療機会を増やす必要性
- 治療を受ける患者が少ない、医療費助成の受給が44,731人(H20)
 - 一般臨床医にもわかりやすい治療対象症例の選別法

C型肝炎から肝癌発生

- ✓ 抗ウイルス療法以外の肝癌発生抑制対策の必要性
- ✓ 発癌リスク症例の洗い込み

方法: データマイニング手法によるウイルス・生体・治療要因の網羅的かつ統合的解析

効果: 個々の患者での治療効果予測、発癌予測と新たな治療戦略の構築

データマイニング (Decision Tree解析)

- 過去のデータでモデルを作成し、将来の予測・意思決定に使用する予測モデリング手法 (IBM-SPSS Modeler 13)
- 仮説を設定しない網羅的解析
- 説明因子を階層化して解析
 - ・ 解析目的を最もよく識別する因子を特定し、症例を群に分割
 - ・ 分割されたそれぞれの群において、さらに分割を繰り返す
- ウイルス、宿主、薬剤など質の異なる因子を統合して解析可能
- 解析結果を個々の症例に当てはめることが容易
- すぐに臨床応用可能



C型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の著効と関連する因子

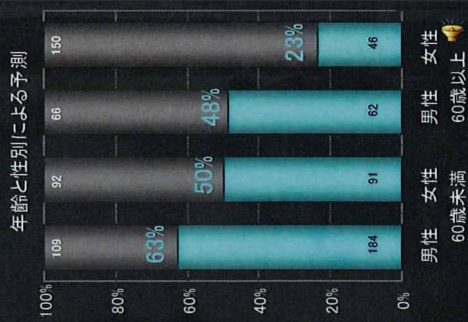
対象
 ・ C型肝炎、Genotype 1b、HCV RNA ≥ 100 IU/ml
 ・ 健胃施設からデータ収集し、分析用データベースを構築
 ・ 解析症例 1276例
 ・ ウイルス学的著効 42%

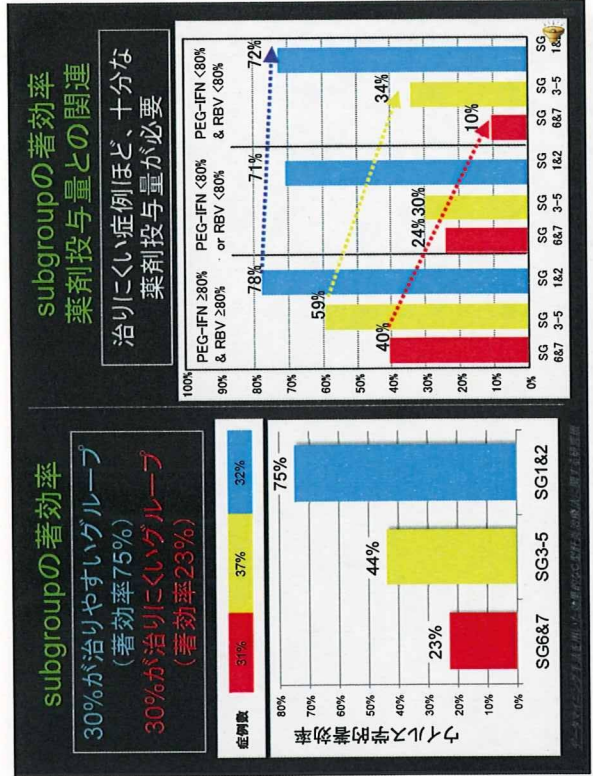
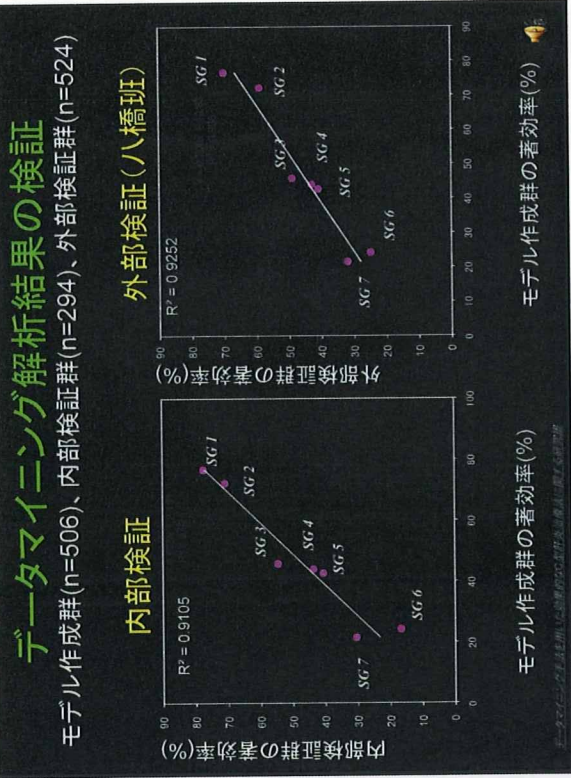
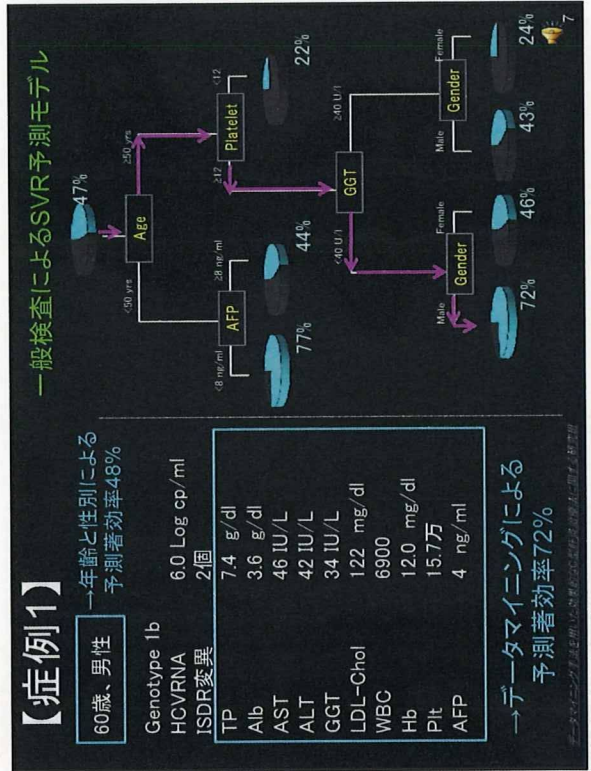
単変量解析

	著効	非著効	P value
年齢	53.4 ± 10.7	58.5 ± 9.1	<0.001
性別(男性%)	64 (N)	42 (N)	<0.001
クレアチニン (mg/dl)	0.74 ± 0.14	0.70 ± 0.15	0.001
ALT(U/L)	82.7 ± 84.7	69.8 ± 46.3	0.01
GGT(U/L)	49.4 ± 43.5	59.2 ± 51.8	0.04
LDL-C(mg/dl)	98.1 ± 28.9	90.6 ± 26.7	0.01
ヘモグロビン (g/dL)	14.3 ± 1.3	14.0 ± 1.4	0.01
血小板数 (10 ³ /L)	178 ± 56	153 ± 52	<0.001
HCV RNA (IU/mL)	1713 ± 1431	2040 ± 1413	0.02

多変量解析

	Odds	95% CI	p value
年齢 <50	2.841	1.761-4.593	<0.0001
性別 男性	2.444	1.640-3.642	<0.0001
血小板数 ≥ 120 (10 ³ /L)	2.608	1.559-4.365	<0.0001
GGT <40 (U/L)	2.188	1.435-3.336	<0.0001





C型肝炎ウイルス遺伝子変異と治療効果

単変量解析

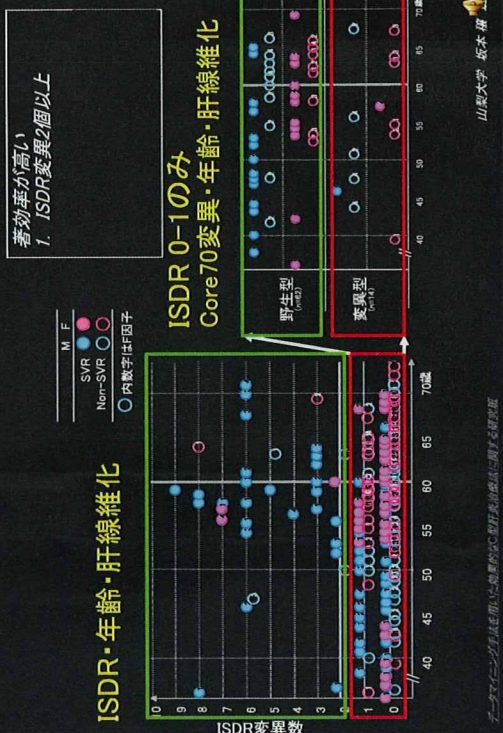
	有効	非有効	P value
age (years)	53.4 ± 10.7	58.5 ± 9.1	<0.001
male (%)	64	42	<0.001
creatinine (mg/dl)	0.74 ± 0.14	0.7 ± 0.15	0.001
ALT (IU/L)	82.7 ± 64.7	69.8 ± 46.3	0.04
GGT (IU/L)	49.4 ± 43.5	59.2 ± 51.8	0.04
LDL-C (mg/dl)	98.1 ± 28.9	90.6 ± 26.7	0.01
Hemoglobin (g/dL)	14.3 ± 1.3	14 ± 1.4	0.01
Platelets (10 ³ /L)	178 ± 56	153 ± 52	<0.001
HCV RNA (IU/mL)	1773 ± 1481	2040 ± 1413	0.02
ISDR mutations: ≥2 (%)	31	8	<0.0001
Core 70 mutant (%)	29	41	0.01
Core 91 mutant (%)	33	45	0.01
Fibrosis: F2-4 (%)	41	60	<0.001
Activity: A2-3 (%)	41	51	0.03

多変量解析

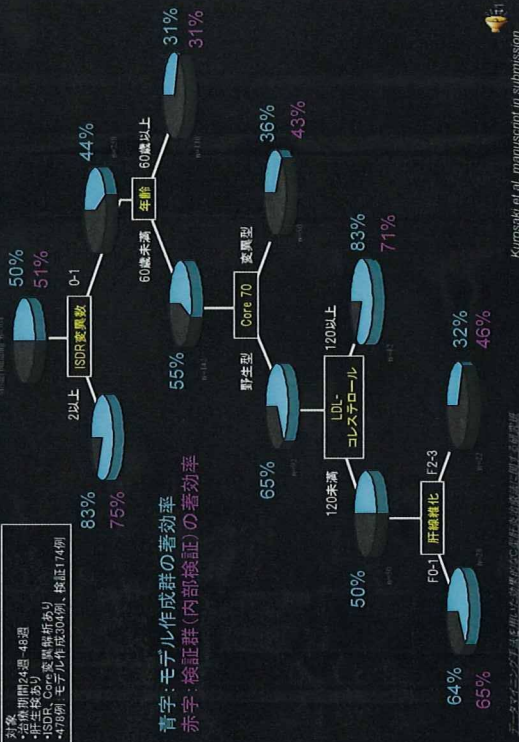
	Odds	95% CI	p value
年齢	2.33	1.28-4.31	0.01
性別	2.29	1.01-5.19	0.048
LDL-C	1.91	1.05-3.49	0.04
血小板	2.66	1.12-6.33	0.03
ISDR mutations: ≥2	10.77	3.43-33.75	<0.0001
Core 70	2.33	1.21-4.47	0.01



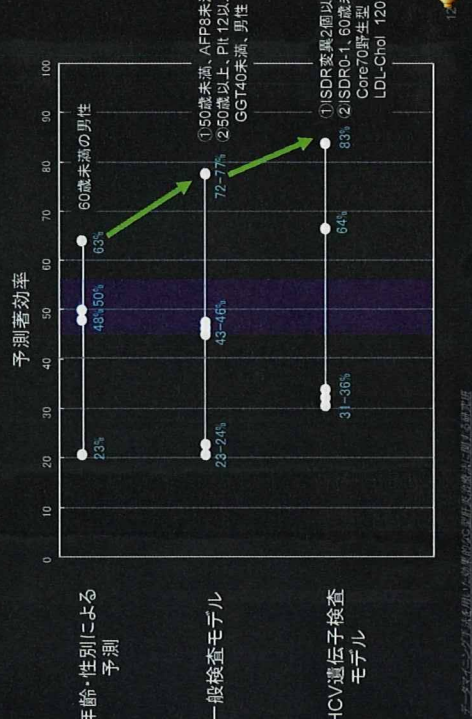
HCV遺伝子変異、肝線維化とウイルス学的着効の関連性



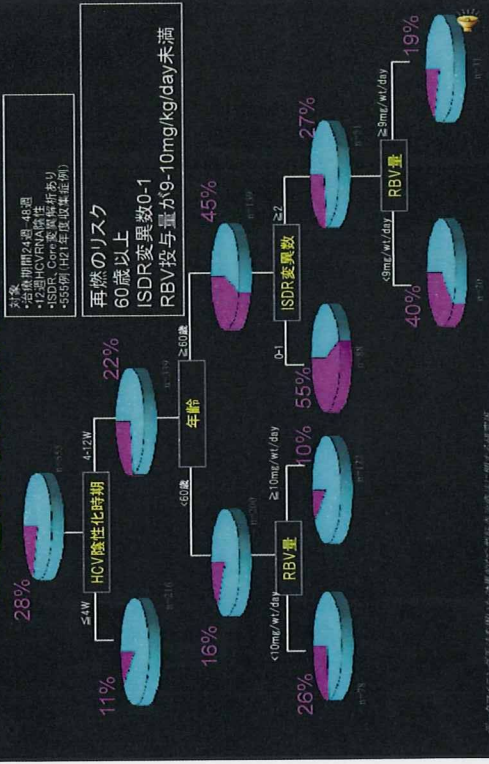
遺伝子変異、肝生検所見も含めた予測モデル



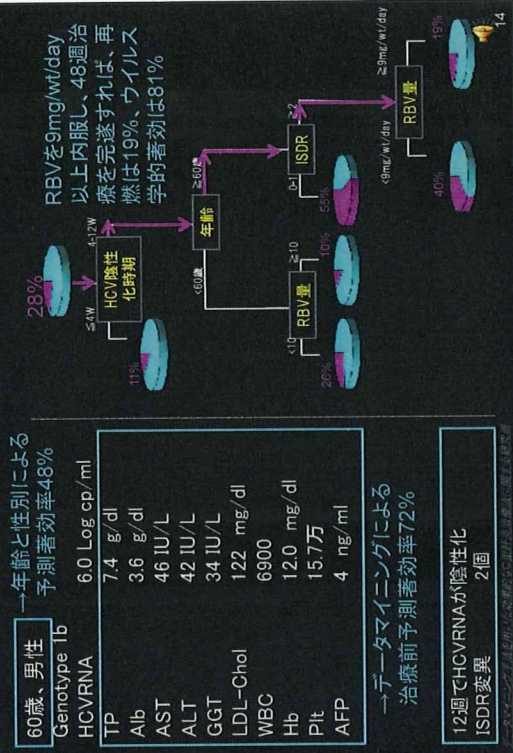
データマイニング解析による治療効果予測精度の向上



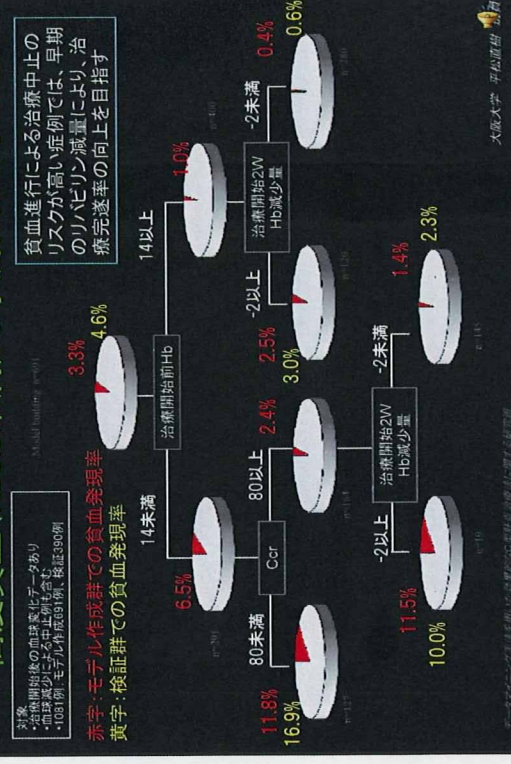
12週ウイルス陰性化症例の再燃予測 (48週治療) HCV遺伝子変異も組み込んだモデル



【症例1】 12週HCV陰性化からの再燃予測モデル



高度貧血 (Hb8.5未満) の予測アルゴリズム



H20-21年度の総括とH22年度研究の展望

1. 治療効果の予測は、患者が治療を選択する上でのEBMIに基づくインフォームドコンセントにおいて重要な情報である
2. 一般検査による治療効果予測モデルは、非肝臓専門医が患者に治療をすすめる判断の一助となり、患者の治療機会増加に寄与する
3. HCV遺伝子変異、治療反応性を組み込んだモデルにより、精度の高い治療効果予測が可能である
4. 個別化治療アルゴリズム (どの患者をいつまで、どれくらいの薬剤投与量を投与すべきかの確立のためには、48週以上の延長治療例 (現在のワンステップでは全症例の13%) を集積し、治療反応性、HCV遺伝子変異、薬剤投与量、治療期間の関連性をさらに明らかにすることが必要である (H22年度))
5. 発癌関連因子のデータマイニング解析により、発癌高リスク症例の効率的な困り込み方法を検討する必要がある (H22年度)

平成21年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題： 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課題番号： H20-肝炎-一般-007研究代表者： 八橋 弘**I. 研究の意義**

(1) ペグインターフェロン (PegIFN) とリバビリン (RBV) 併用療法の治療効果予測には、ウイルス因子、薬剤因子、宿主因子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することが必要である。

(2) 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。本研究での治療効果予測モデルの作成には、統計解析 (重回帰分析) 以外に、Dm の決定木手法、RBF (Radial Basis Function) 手法を用いて、多因子情報から具体的な治癒確率を計算させることを目指す。また治療中の副作用に関しても、その種類、出現時期、重症度に関する調査をおこない、その予測、予見が可能か Dm を用いて解析をおこなう。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) C型慢性肝炎に対する PegIFN/RBV 併用療法の治療効果と副作用を明らかにした上で治療効果予測式を作成する。事前に治療効果と副作用を予測した上で、本治療法を受けることにより、より効果的かつ安全な肝炎治療が展開されることが期待される。

(2) C型慢性肝炎の自然経過、肝発癌率、発癌リスク因子、IFN 治療による肝発癌抑止効果、B型慢性肝炎の自然経過について明らかにする。抗ウイルス治療の必然性、治療の意義が明らかとなる。

(3) IFN 治療に関する患者意識調査、主治医調査をおこない、IFN 治療の妨げとなる因子に関して解析をおこなう。IFN 治療の公的助成制度が2008年4月から開始され、治療費患者負担等、経済的な問題の多くは解消されたが、IFN 治療の妨げとなる因子は他にも存在する。その実態を患者と主治医の2つの側面から明らかにする。

III. 2年間の研究成果**・研究代表者 (長崎医療センター 八橋弘)****(1) PegIFN α /RBV 併用療法の治療効果と副作用に関する Dm 解析**

29施設で治療が導入された HCV1 型高ウイルス症例 1611 例の症例登録をおこなった。603 例を用いた中間解析結果から、RBV 総投与量が本治療効果を規定し、治療後のウイルス再燃に関与することを明らかにした。個々の症例での目標とする必要 RBV 総投与量を Dm 解析を用いて明らかにした。

(2) C型慢性肝炎、B型慢性肝炎の自然経過に関する研究

707 例の C 型慢性肝炎患者の長期経過から、血清 AFP 値が 10 年後の肝がん発生のリスクマーカーとなることを Dm 解析で明らかにした (JG revised)。B 型慢性肝炎 237 例の経過から HbeAg-Ab セロコンバージョン (SC) に HBeAg 量、肝実質炎の程度が関与し Dm を用いて 1 年後の SC の確率を算出した。

(3) IFN 治療にかかわる患者意識調査：IFN 治療の妨げとなる因子に関する解析

国立病院機構内の肝疾患専門医療施設 26 施設を対象に IFN 治療に関する患者意識調査、主治医調査を実施した。患者調査では IFN 治療を妨げる因子として、1) 副作用に対する不安、2) 治療にかかわる時間の確保が困難であること、主治医調査では、外来 C 型肝炎患者の約 50% が IFN 治療対象であることを明らかにした。

(4) Dm に関するもうひとつの研究班 (泉班) との共同解析

泉班との共同解析の結果、Dm 決定木法には、2 つの関数分岐変数決定指標、関数 (Gini

Diversity-Index と Information Gain Ratio) が存在し、どちらの指標、関数を用いるかで、解析結果が異なることを明らかにした。Dm 手法の一般普及にともない、今後、この差異の存在を周知させるとともに、解析目的に合致した解析手法の選択など情報処理手法上の検討をおこなう必要がある。

・研究分担者

- (石橋大海) PegIFN α /RBV 併用療法の HCV コア変異関与と効果との関連を検討した。
- (小林正和) CH(B) に対する核酸アナログ製剤投与 5 年以上投与例の経過を報告した。
- (林 茂樹) CH(C) に対するニタゾキサイド (NTZ) 投与例の経過を報告した。
- (中牟田誠) PegIFN α /RBV 併用療法のスタチンと EPA 追加投与の有用性を報告した。
- (三田英治) HCV2 型の PegIFN α /RBV 併用療法の治療成績を報告した。
- (矢倉道泰) PegIFN α /RBV 併用療法でのテーラーメイド治療の可能性を検討した。
- (高野弘嗣) 肝癌治療後の IFN 治療効果に関する報告をおこなった。
- (脇岡泰三) 肝腫瘍に対する IFN 併用 5FU : FAIT 療法の効果を病理学的に検討した。
- (室 豊吉) PegIFN α /RBV 併用療法での治療効果の男女差について検討した。
- (小松達司) PegIFN α /RBV 併用療法の 2 種類の PegIFN 薬剤間比較を検討した。
- (正木尚彦) PegIFN α /RBV 併用療法の治療効果因子を詳細に検討し報告した。
- (太田 肇) PegIFN α /RBV 併用療法の RBV 量の確保の意義を報告した。
- (佐藤文顕) PegIFN α /RBV 併用療法 “accordion theory” から SVR 予測式を作成した。
- (米田俊貴) HBV 感染と悪性リンパ腫との関連を検討し報告した。
- (中尾一彦) HCV 感染での STAT3 発現とインシュリン抵抗性、IFN 治療効果との関連を検討した。
- (矢野博久) IFN の肝癌細胞の抗腫瘍効果を検討し、各種阻害剤と IFN 併用は相乗的ではなく相加的あるいは相殺的作用であったことを示すとともに、IFN の新規の DDS の有用性を報告した。

IV. 22 年度の課題

- (1) PegIFN α /RBV 併用療法の登録症例 1611 例の効果判定をおこなうとともに、副作用治療中止例の実態を明らかにした上で、統計解析、Dm 解析をおこない、治療指針を作成、提示する。
- (2) C 型慢性肝炎からの肝癌発生および IFN による発癌抑止効果について明らかにする。特に IFN による AFP 低下の観点から IFN の発癌抑止効果について基礎的、臨床的側面から明らかにする。
- (3) 今後の IFN 治療の適応、あり方について、患者と主治医の 2 つの側面、また医学的要因と社会的要因の 2 つの側面から検討をおこなう。IFN 治療の妨げとなる因子を明確にする一方で、その解決策についても実現可能な方策を検討する。

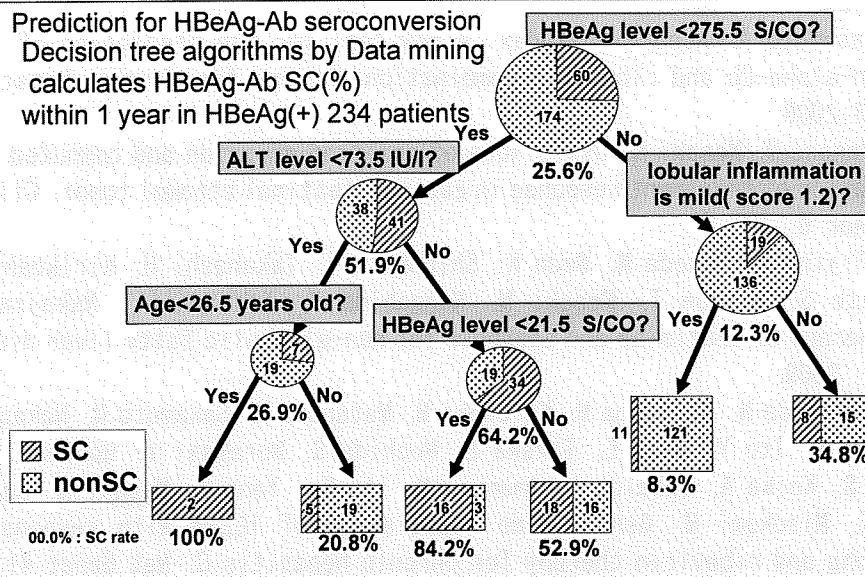
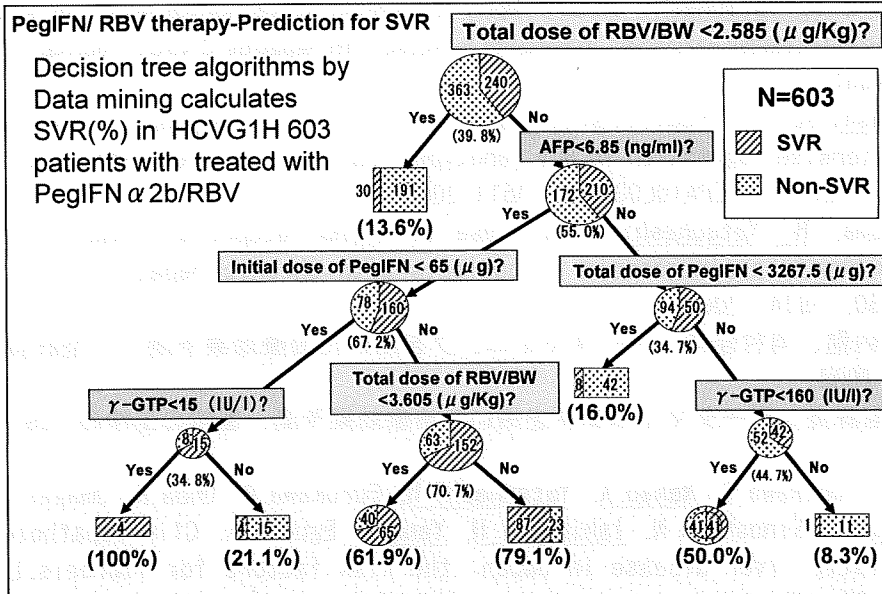
V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) Dm の解析手法の決定木法を用いると、それぞれの因子をアルゴリズムのようにたどることで、肝炎専門外の一般診療医、一般市民も、目的とする情報 (治癒期待率、副作用出現率など) を入手することが可能である。複雑な本治療のあり方が、一般市民にも容易に理解されることが期待され、より多くの患者に対しての IFN 治療の促進につながることを期待される。
- (2) 本研究班で実施した IFN 治療に関する患者意識調査結果は 2009 年 2 月、厚生労働省肝炎対策室の HP で情報公開された。いくつかの新聞マスコミが報道をおこない、患者の診療アクセス向上、改善にむけての基礎データとなった。国立病院機構肝疾患ネットワークは全国に点在しながらも規模の異なる診療施設集団であり、わが国の実際の肝疾患診療の実態調査を短期間を実施する上で有用な組織である。
- (3) 主任研究者である八橋は、厚生労働省、1) 肝炎治療戦略会議に参考人、委員として参加し、①72 週延長投与、②B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療、③C 型慢性肝疾患に対する IFN の複数回治療、④C 型慢性肝疾患に対する IFN 少量長期投与、の報告書作成に関与した。それ以外にも
 - 2) 全国肝炎総合対策推進懇談会委員としての提言。
 - 3) 肝機能障害の評価に関する検討会委員として肝障害身体障害者認定基準の作成。
 - 4) フィブリノゲン製剤等の納入先医療機関における製剤の使用実態及び当該製剤を使用した患者における肝炎ウイルス感染等の実態に関する研究の分担研究者として全国集計、解析、報告書作成。
 - 5) 国内献血者からの HBIG 製剤製造、国内自給率向上を目的とする安全な血液製剤確保にむけて日赤との共同研究、などおこなっている。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) M. Tateyama, H. Yatsushashi et. al: Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. Journal of Gastroenterology. [submitted revised]
- (2) H. Yatsushashi et. al : Prediction of sustained virological response by combining data mining analysis and stepwise regression in HCV genotype 1 patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. HEPATOLOGY. 535 A511. 2008
- (3) M. Tateyama, H. Yatsushashi et. al: Use of alpha-fetoprotein and platelet count for prediction of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C virus infection. HEPATOLOGY. 650, 597A, 2008
- (4) 八橋弘、山内勉、河村佳洋：データマイニングを用いた治療効果予測（C型肝炎のすべて）肝胆膵 57. 851-859. 2008
- (5) 八橋弘：C型肝炎：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. 2009（2009年4月）
- (6) 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.
- (7) Satoh T, Masumoto A. Accordion Index: A new tool for the prediction of the efficacy of peg-interferon-alpha-2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. Hepatol Res 38:315-318:2008
- (8) Nozaki Y, Yanase M, Masaki N. Usefulness of positron emission and computed tomography scan in early evaluation of treatment response in gastrointestinal stromal tumor. Clin Gastroenterol Hepatol 2009 Apr 9.
- (9) Nozaki Y, Fijita K, Yoneda M, Wada K, Shinohara Y, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kubota K, Saito S, Mizoue T, Masaki N, Nagashima Y, Tearuchi Y, Nakajima A. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 51(3):548-556, 2009.
- (10) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 41(10):1105-1109, 2009.
- (11) 矢野博久. 肝癌の発生・進展とインターフェロンによる制御. J Microwave Surg. 26: 21-26, 2008.
- (12) Yano H. Inhibitory function of interferon on hepatocarcinogenesis. Oncology. 75: (suppl. 1), *in press*, 2008.
- (13) Moriya F, Ogasawara S, Basaki Y, Akiba J, Kojiro S, Fukahori S, Ishizaki H, Nishida N, Matsuoka K, Kojiro M, Kuwano M, Yano H. Growth inhibitory effects of pegylated IFN-alpha2b and 5-fluorouracil in combination on renal cell carcinoma cell lines in vitro and in vivo. Int J Oncol. 33: 647-55, 2008.
- (14) Fujimoto M, Nakashima O, Komuta M, Miyaaki T, Kojiro M, and Yano H: Clinicopathological study of hepatocellular carcinoma with peliodic change. Oncology Letters 1: (in press), 2010
- (15) Ogasawara S, Komuta M, Nakashima O, Akiba J, Tsuneoka M, Yano H: Accelerated expression of a Myc target gene Mina53 in aggressive hepatocellular carcinoma. Hepatol Res (in press), 2009

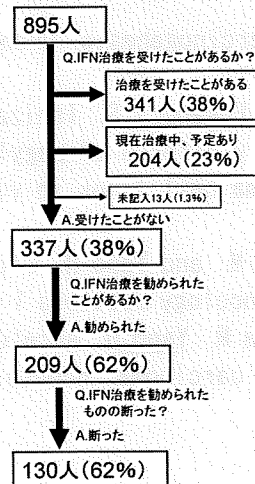
Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等



肝炎患者に対するインターフェロン治療の現状に関する調査

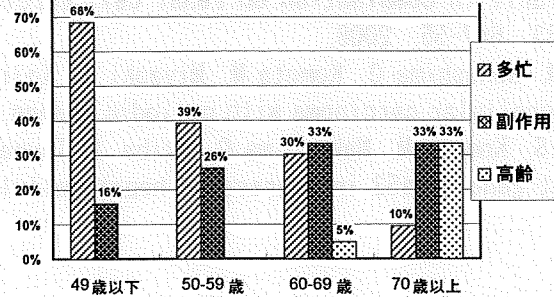
ウイルス性慢性肝炎患者

Q.インターフェロン治療を断った方 (N=130)を対象とした調査。その理由をひとつ選択。有効回答数 (N=97)、頻度の高い順に列記。



1. 忙しく、入院や通院ができない 34人 (35%)
2. 副作用が心配 27人 (28%)
3. 高齢だから 8人 (8%)
4. 自覚症状が無く、必要ない 6人 (6%)
5. お金がかかるから 5人 (5%)

治療を断った主な理由の頻度 年齢層別の比較 (N=96)



厚生省データマイニング研究八権班 2009年2月

○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

研究歴

1988年以後、現在まで国立病院長崎医療センターに勤務

1992年学位修得(長崎大学)

1997年国立病院長崎医療センター臨床研究部ウイルス研究室室長

2000年国立病院長崎医療センター臨床研究部長

2002年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

2002年、厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)においてデータマイニングを用いた肝疾患患者の生命予後の解析結果について分担研究者として報告。疾患予後モデルの作成方法で特許登録(特許番号:第2005-7020055)

2002-2004年、厚生科学研究費補助金(肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究班)の主任研究者

2005-2007年、厚生科学研究費補助金(肝硬変に対する治療に関する研究班)の主任研究者。

2008年、厚生労働科学研究費補助金(フィブリノゲン製剤等の納入先医療機関における製剤の使用実態及び当該製剤を使用された患者における肝炎ウイルス感染等の実態)研究班の分担研究者。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

矢野右人(長崎医療センター名誉院長)

佐田通夫(久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門 教授)

田中榮司(信州大学医学部 内科学第二講座 教授)

西口修平(兵庫医科大学医学部 内科学 肝・胆・膵科 教授)

溝上雅史(国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター長)

正木尚彦(国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター長)

兼松隆之(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授)

矢野博久(久留米大学医学部 病理学 教授)

山口照英(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長)

・主な研究課題

1. ウイルス肝炎(C型B型)の病態と治療法に関する研究、
2. 急性ウイルス肝炎の分子疫学的研究、
3. 肝発癌抑制に関する研究

・これまでの研究実績 八橋 弘 英文論文:101編

- (1) Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Abiru S, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsuhashi H, Shimoda S, Ishibashi H, Nakamura M. Serum BAFF and APRIL levels in patients with PBC. Clin Immunol. 2009 Oct 17. (in press)
- (2) Fujimoto M, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Shibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Nagaoka S, Yatsuhashi H, Kanematsu T, Eguchi K. The significance of enzyme immunoassay for the assessment of hepatitis B virus core-related antigen following liver transplantation. Intern Med. 2009;48(18):1577-83.
- (3) Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge of *Vibrio vulnificus* infection among Japanese patients with liver diseases: a prospective multicenter study. Med Sci Monit. 2009 Oct;15(10):PH115-120.
- (4) Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsuhashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. Hepatol Res. 2009 Jul;39(7):648-56.
- (5) Torigoshi T, Motokawa S, Miyashita T, Maeda Y, Koga T, Nakamura M, Komori A, Aiba Y, Uemura

- T, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Eguchi K, Shindo H, Migita K. Potentiation of glucocorticoid receptor (GR)-mediated signaling by the immunosuppressant tacrolimus in rheumatoid synoviocytes. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;27(2):246-52.
- (6) 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, Yatsuhashi 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.
- (7) Taura N, Yatsuhashi 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.
- (8) Muasya T, Lore W, Yano K, Yatsuhashi H, Owiti FR, Fukuda M, Tamada MY, Kulundu J, Tukey J, Okoth FA. Prevalence of hepatitis C virus and its genotypes among a cohort of drug users in Kenya. *East Afr Med J*. 2008 Jul;85(7):318-25.
- (9) Kusumoto K, Yatsuhashi H, Nakao R, Hamada R, Fukuda M, Tamada Y, Taura N, Komori A, Daikoku M, Hamasaki K, Nakao K, Ishibashi H, Miyakawa Y, Eguchi K. Detection of HBV core promoter and precore mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;23(5):790-3.
- (10) *Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsuhashi 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.*
- (11) Migita K, Abiru S, Tanaka M, Ito M, Miyashita T, Maeda Y, Koga T, Nakamura M, Komori A, Yatsuhashi H, Ida H, Eguchi K, Hirayama K, Yasunami M, Ishibashi H. Acute hepatitis in a patient with familial Mediterranean fever. *Liver Int*. 2008 Jan;28(1):140-2.
- (12) Komori A, Nakamura M, Fujiwara S, Yano K, Fujioka H, Migita K, Yatsuhashi H, Ishibashi H. Human intrahepatic biliary epithelial cell as a possible modulator of hepatic regeneration: Potential role of biliary epithelial cell for hepatic remodeling in vivo. *Hepatol Res*. 2007 Oct;37 Suppl 3:S438-43.
- (13) Nakamura M, Komori A, Ito M, Kondo H, Aiba Y, Migita K, Nagaoka S, Ohata K, Yano K, Abiru S, Daikoku M, Yatsuhashi H, Shimoda S, Ishibashi H. Predictive role of anti-gp210 and anticentromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*. 2007 Oct;37 Suppl 3:S412-9.
- (14) Takii Y, Abiru S, Fujioka H, Nakamura M, Komori A, Ito M, Taniguchi K, Daikoku M, Meda Y, Ohata K, Yano K, Shimoda S, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Migita K. Expression of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2007 Sep;27(7):989-96.
- (15) Shinkai N, Tanaka Y, Ito K, Mukaide M, Hasegawa I, Asahina Y, Izumi N, Yatsuhashi 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 G2. *J Clin Microbiol*. 2007 Oct;45(10):3191-7.
- (16) Migita K, Abiru S, Maeda Y, Nakamura M, Komori A, Ito M, Fujiwara S, Yano K, Yatsuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Elevated serum BAFF levels in patients with autoimmune hepatitis. *Hum Immunol*. 2007 Jul;68(7):586-91.
- (17) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, Okanoue T, Yatsuhashi 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.
- (18) Tanikawa K, Kage M, Komuta M, Nakashima O, Yano H, Yatsuhashi H, Kojiro M. Pathological analysis of oxyphilic granular hepatocytes and hepatocellular mitochondria in chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2007 Jun;37(6):425-32.

- (19) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsunami H, Eguchi K, Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):381-6.
- (20) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsunami H, Kimura H, Ishibashi H, Eguchi K. Toll-like receptor expression in lupus peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol*. 2007 Mar;34(3):493-500.
- (21) Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsunami H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007 Jan;45(1):118-27.

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(H20, H21, H22)
研究代表者 八橋 弘

1.目的

- (1) C型慢性肝炎に対するPegIFN/RBV併用療法の治療効果と副作用を明らかにする。治療効果予測式を作成する。
効果的かつ安全な肝炎治療の展開が期待される。
- (2) C型、B型慢性肝炎の自然経過を明らかにする。
抗ウイルス治療の必然性、治療の意義が明らかとなる。
- (3) IFN治療的助成制度後の治療の妨げとなる因子を明らかにする為、その実態を患者と主治医の2つの側面から明らかにする。

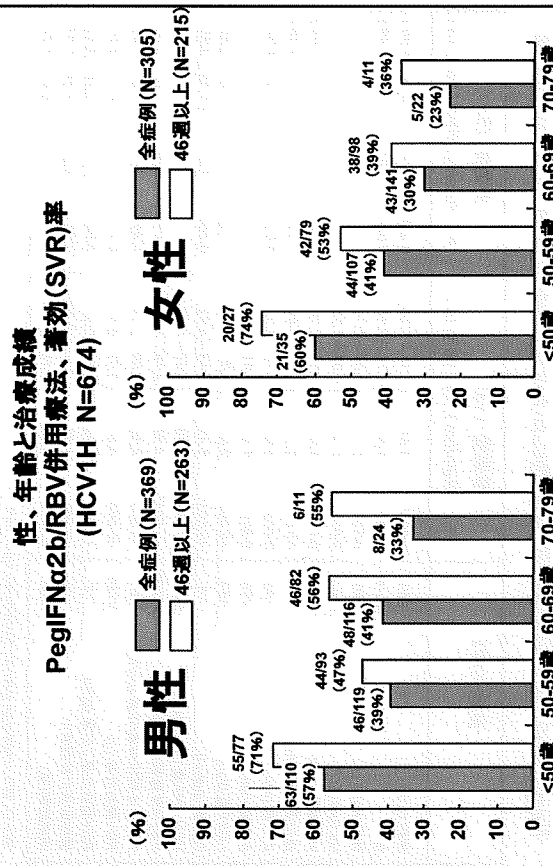
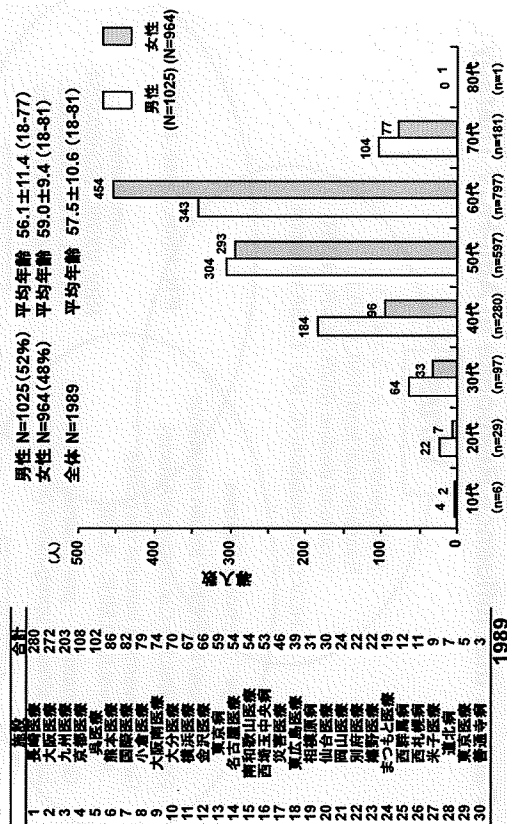
2.方法

データマイニング(Data mining:Dm)を用いる

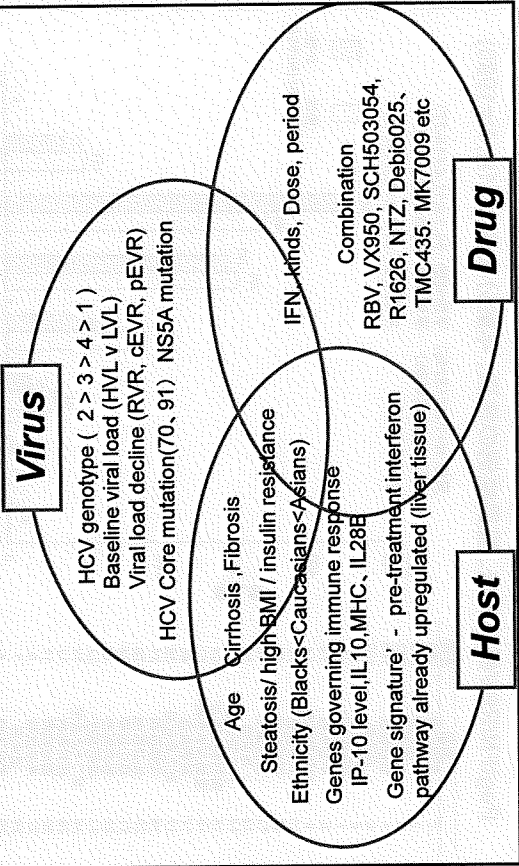
3.研究成果

- (1) PegIFN/RBV併用療法の治療効果と副作用に関するDm解析
29施設でHCV1型高ウイルス症例1989例の症例登録。
603例のDm解析。
RBV総投与量が本治療効果を規定し、治療後のウイルス再燃に關与する。個々の例での必要RBV総投与量をDm解析を用いて明確にした。
- (2) C型、B型慢性肝炎の自然経過に関する研究
707例のC型慢性肝炎患者のDm解析。
血清AFP値は10年後の肝がん発生のリスクマーカーである。
237例のB型慢性肝炎237例のDm解析、
HBeAg-AbSCLにHBeAg量、肝委縮の程度が關与、1年後のSC確率の算出可。
- (3) IFN治療にかかわる患者意識調査:IFN治療の妨げとなる因子に関する解析
国立病院機構26施設で、IFN治療に関する患者意識調査、主治医調査を実施。
患者調査でのIFN治療を妨げる因子として、
1) 忙しい、時間の確保困難、2) 副作用に対する不安、
主治医調査では、外来C型肝炎患者の36.5%-82.1%がIFN治療対象であることを明らかに。
- (4) Dmに關するもうひとつの研究班(泉班)との共同解析
Dm決定木法には、2つの関数分岐変数決定指標、関数(Gini Diversity Index & Information Gain Ratio)が存在し、どの関数を用いるかで、解析結果が異なることを明らかに。

PegIFN/RBV併用療法、登録症例の性別、年齢分布(HCV1H, N=1989)



Factors that Influence Response to Anti-HCV Therapy

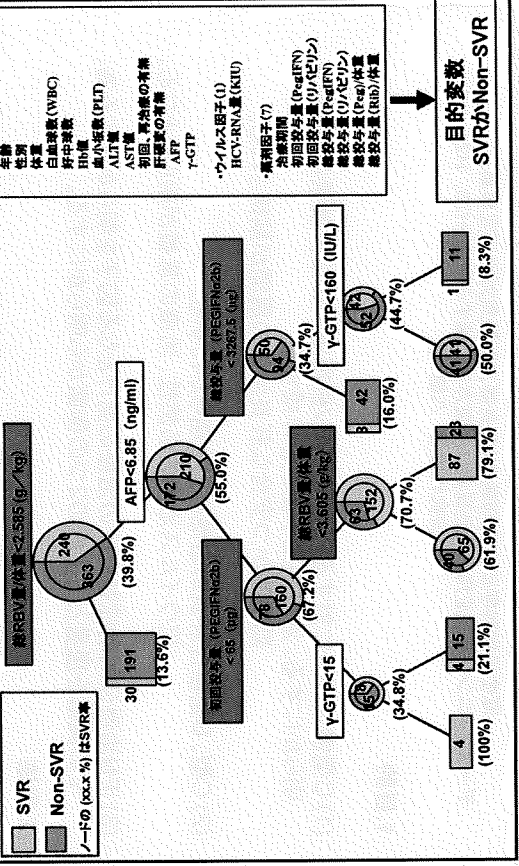


PegIFNα2b/RBV併用療法の着効にかかわる因子の検討 HCV1H,N=603

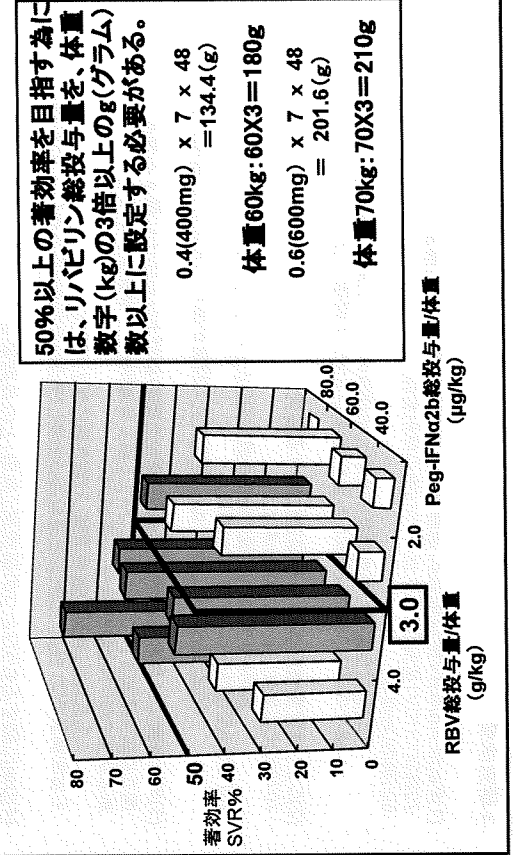
変数 (17)	P	単変量 (13)	P	多変量 (8)
		Relative Risk (95% CI)		Relative Risk (95% CI)
年齢 (y.o.)	<59	1.61 (1.16 - 2.24)	0.004*	1.28 (0.86 - 1.90)
性別	male	1.57 (1.12 - 2.18)	0.008*	1.61 (1.04 - 2.48)
体重(kg)	>60	1.11 (0.80 - 1.54)	0.526	
Hb (g/dl)	>14.2	1.39 (1.00 - 1.93)	0.050	
好中球数 (mm)	>2382	1.64 (1.18 - 2.28)	0.003*	1.11 (0.75 - 1.66)
血小板数 (10 ⁴ /ml)	>15	2.63 (1.87 - 3.68)	<0.001*	0.037*
AST値 (IU/l)	<55	1.60 (1.16 - 2.23)	0.005*	0.60 (0.39 - 0.92)
ALT値 (IU/l)	<69	1.12 (0.81 - 1.55)	0.506	
γ-GTP値 (IU/l)	<41	2.61 (1.87 - 3.66)	<0.001*	2.62 (1.66 - 2.85)
AFP値 (ng/ml)	<6	3.43 (2.44 - 4.82)	<0.001*	1.84 (1.19 - 2.85)
HCV RNA量 (KIU/ml)	<1600	1.28 (0.92 - 1.77)	0.144	
Peg IFN 総投与量 (μg)	>3700	4.53 (3.18 - 6.46)	<0.001*	2.04 (1.07 - 3.90)
Peg IFN 総投与量/体重 (μg/kg)	>61	4.35 (3.06 - 6.19)	<0.001*	0.469 1.27 (0.67 - 2.40)
RBV総投与量 (g)	>185	4.30 (3.03 - 6.11)	<0.001*	0.453 1.30 (0.66 - 2.55)
RBV総投与量/体重 (g/kg)	>3	4.49 (3.09 - 6.24)	<0.001*	0.007* 2.46 (1.28 - 4.73)
慢性肝炎か肝硬変か	CH	4.31 (2.00 - 9.30)	<0.001*	0.013* 3.04 (1.26 - 7.33)
治療期間(週)	>50	1.77 (1.15 - 2.73)	0.009	0.919 1.03 (0.61 - 1.72)

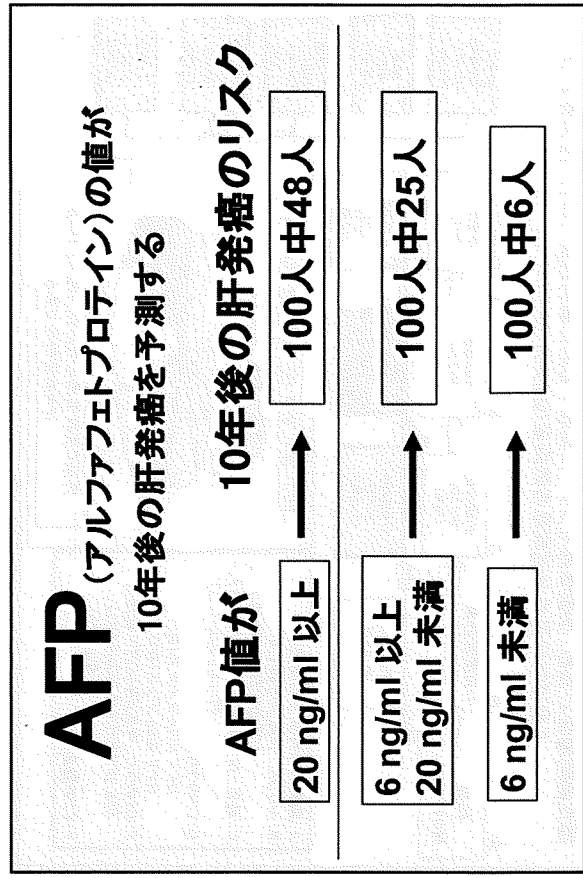
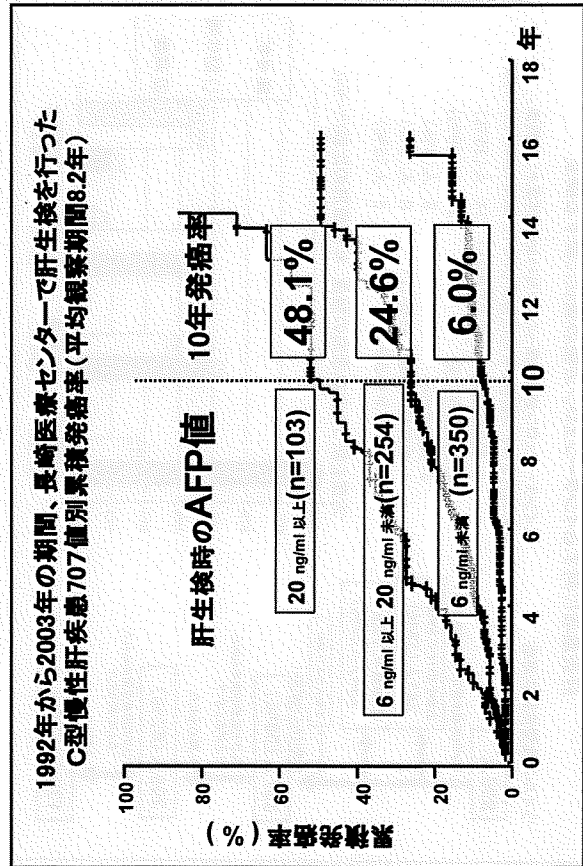
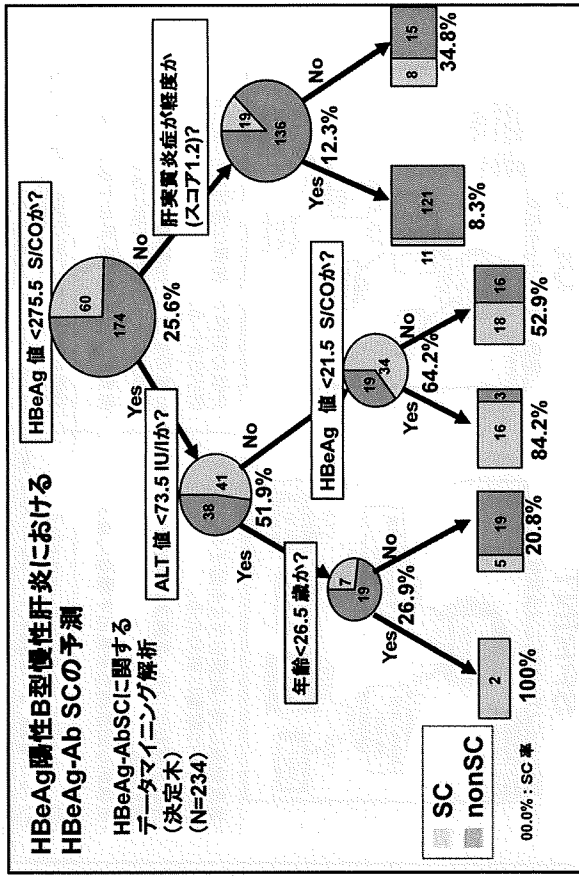
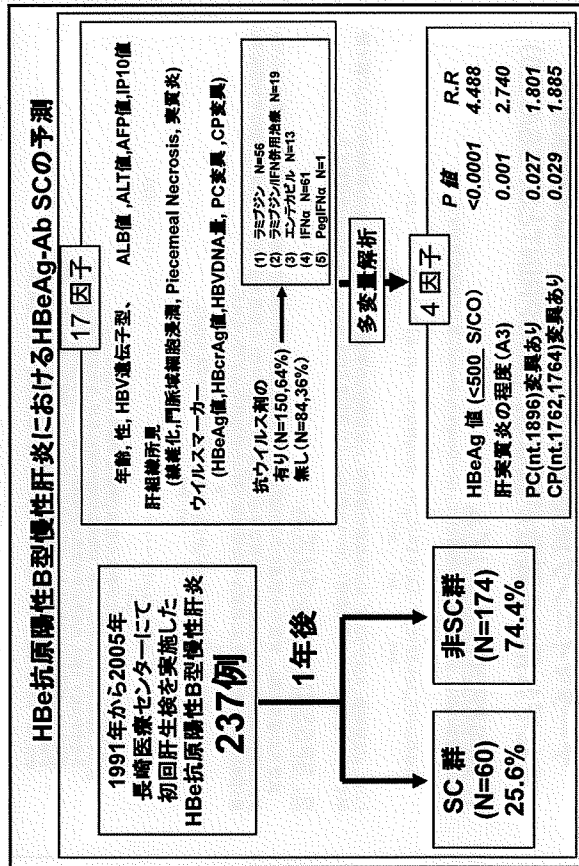
95% CI, 95% confidence interval; *Statistically significant.

PegIFNα2b/RBV併用療法着効に関する因子のデータマイニング解析(決定木) HCV1H,N=603



(Peg-IFNα2b/RBV)の総投与量/体重比と着効率(SVR%)との関係



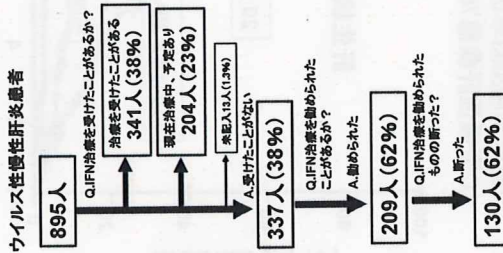
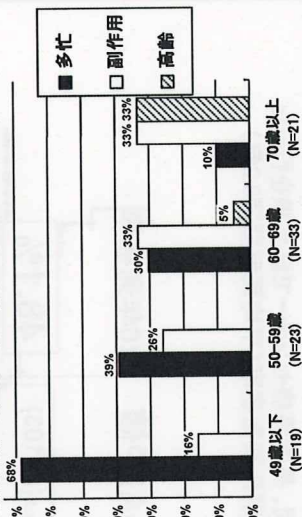


肝炎患者に対するインターフェロン治療の現状に関する調査

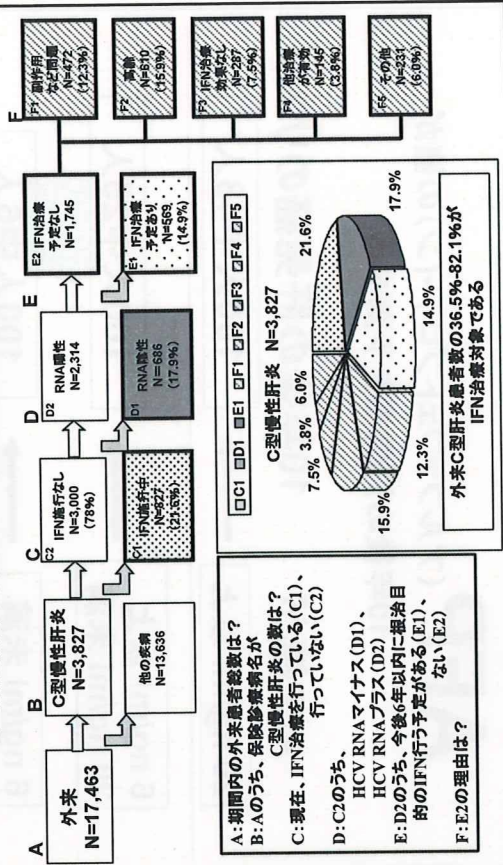
Q. インターフェロン治療を断った方(N=130)を対象とした調査。
その理由をひとつ選択。有効回答数(N=97)、頻度の高い順に列記。

1. 忙し、入院や通院ができない 34人 (35%)
2. 副作用が心配 27人 (28%)
3. 高齢だから 8人 (8%)
4. 自覚症状が無く、必要ない 6人 (6%)
5. お金がかかから 5人 (5%)

治療を断った主な理由の頻度 年齢層別の比較(N=96)



国立病院機構27施設、国際医療センターに勤務する消化器科医師(N=101)を対象としたC型慢性肝炎外来通院患者数調査(調査期間:2009年4月6日~5月1日)



データマイニング決定木法アルゴリズムには2種類あり、それぞれ用いる関数が異なる。(IM/SPRINTとSPSS/C5.0)

1. IM/SPRINTアルゴリズム
決定木の成長に際し、分枝変数の決定指標として、Gini Diversity-Indexに基づいた式を採用する。

$$Gini-Div-I(T_m) = 1 - \sum_{k=1}^K P(C_k)^2, a = \eta_j / N (j=1, \dots, J), a_j \geq 0, \sum_{j=1}^J a_j = 1 \dots (1)$$
 ここで、Jは分枝数、Kはクラス数、Nは分枝前の事例数、 η_j は分枝前の事例数がクラスC_kに属する数である。分枝変数として、候補変数T_m(m=1~M)から、(1)式が最大の変数(ジニ値が最小)を選択する。

2. SPSS/C5.0アルゴリズム
決定木の成長に際し、変数や分枝点の決定指標として、Information Gain Ratioを採用する。ここに、データ集合からランダムに選択した事例のクラス同定に必要な平均情報量と変数T_mで分枝した部分集合同定に必要な平均情報量の差(情報利得)を変数同定に必要な平均情報量で割った情報利得比が用いられる。

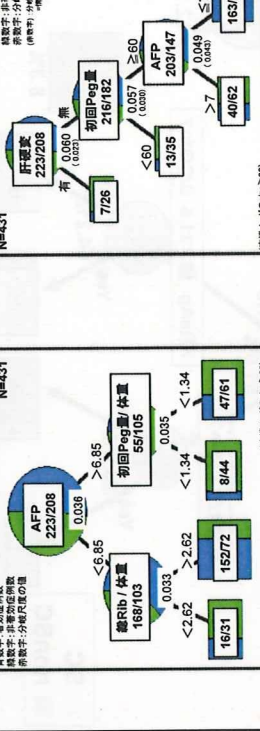
$$Gain-Info-R(T_m) = (\sum_{k=1}^K P(C_k) \log_2 P(C_k)) - \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K P(C_{jk}) \log_2 P(C_{jk}) / (-\sum_{j=1}^J a_j \log_2 a_j)$$

$$a = \eta_j / N (j=1, \dots, J), a_j \geq 0, \sum_{j=1}^J a_j = 1 \dots (2)$$
 分枝変数として、情報利得比が最大の変数(情報量が最小)を選択する。
 注: C4.5の前身ID3アルゴリズムでは、情報利得を指標に採用したが、多数派を多数派とみなすバイアスが多分枝を誘発する恐れ、水準の多い変数(属性値が多い)が、情報利得比として情報利得比が最大となり、誤った分枝を決定する恐れがある。情報利得比の代わりに、情報利得比の平方根を用いた変数同定が採用された。SPSS/C5.0の両方とも、変数同定は、変数同定比が最大となる変数を選択する。SPSS/C5.0の両方とも、変数同定は、変数同定比が最大となる変数を選択する。

SPRINT “ジニインデックス”による分枝ツリー



C5.0 “情報利得比”による分枝ツリー



- ・治療効果に強く影響を与える因子が、上から下に順番に現われる。
 - ・分枝が進むにつれ、高純度の集団が現われる。
 - ・全体的な因果構造を見出す場合に適す。
- ・分枝の前段で、特異な高純度小集団が切り出される。
 - ・分枝の後段で、比較的背景因子の揃ったツリー分析が可能になる。
 - ・発見的な因果構造を見出す場合に適す。