

201030007B(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20年～22年度

総合研究報告書
(1/2)

研究代表者

八橋 弘

平成23(2011)年3月

目 次

I. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表

分冊（2／2）参照

III. 研究成果の刊行物・別刷

分冊（2／2）参照

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）
総合研究報告書

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（Dm）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検討し、下記の点を明らかにした。

HCV1型高ウイルス症例に対するPegIFN/RBV治療効果には、①総RBV量/体重、②AFP値、③年齢の3因子が、また、副作用による治療中断については①AFP値、②年齢、AST値が重要な因子である。AFP値は、C型慢性肝炎患者の10年後の肝癌発生リスクを示す新たなマーカーだが、PegIFN/RBV治療の治療効果、副作用による治療中断にも関与している。B型慢性肝炎のHBeAgのセロコンバージョンには、治療前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。

また、肝炎患者を対象としたアンケート調査では、治療未経験者で医師から治療を勧められるも患者の意思でIFN治療を断った理由とは（忙しく入院や通院ができないから）35.1%、（副作用が心配だから）27.5%、の2つが主なものであった。さらに肝炎患者主治医を対象としたアンケート調査からは、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治療対象者と考えられた。

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 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	国立国際医療研究センター
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
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 松本病院
丸川 洋平	金沢医療センター
岡藤 啓史	金沢医療センター
葛下 典由	大阪医療センター
河野 博孝	呉医療センター

木村 治紀	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
石松 義人	岡山医療センター
松下 公紀	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
梅野 成大	小倉医療センター
福嶋 伸良	九州医療センター
国府島康之	九州医療センター
青柳 葉子	九州医療センター
大石 裕樹	九州医療センター
山下 勉	大分医療センター
野崎 雄一	国立国際医療研究センター
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
石田 仁也	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
都築 智之	名古屋医療センター
末吉 由佳	大阪南医療センター
古賀 満明	嬉野医療センター
川副 広明	嬉野医療センター
有尾 啓介	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
大塚 敏之	西群馬病院
竹崎 英一	東広島医療センター
西村 英夫	旭川医療センター
加藤 道夫	南和歌山医療センター
森岡 聖治	南和歌山医療センター
高木 均	高崎総合医療センター
宮明 寿光	長崎大学
長岡 進矢	長崎医療センター
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

本研究では、C型慢性肝炎の標準的治療法に関する情報収集と解析を行い、治療指針を作成するとともに、IFN治療に関する患者意識調査や主治医調査も行い、IFN治療の妨げとなる因子を明らかにすることを目的とする。

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) 併用療法を導入によってIFN難治例 (HCV1型高ウイルス症例：HCV1H) の著効 (SustainedViralResponse:SVR) 率は、従来型IFN使用時には10%以下の低い値であったものが、50~60%にまで改善した。しかし、その一方で、高齢者、女性、肝線維化進展例などではSVR率が低いことが次第に明らかとなった。

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、遺伝子多型：SNP) 等の多因子が複雑に関与している。解析症例数が多く、多くの変数が存在し、またそれぞれの因子が相互に複雑に影響を及ぼす場合、扱う情報量が多い場合には、統計解析よりもDm解析の方が、

情報の内部構造を明らかにする上で適している。

Dm解析で最も重要な治療規定因子、治療抵抗因子を明らかにすることができれば、その因子に着目し、可能な限りの介入をおこなうことで、より高い治癒率が得られるような治療戦略を新たに構築することが可能である。

3年の研究期間内に下記の5つの内容を検討することとした。

A-1. C型慢性肝炎の標準的治療法であるペグインターフェロン (PegIFN) とリバビリン (RBV) 併用療法に関して、治療効果と副作用、安全性の観点から、本治療法のあり方をDmを用いて具体的に提示する。

A-2. Dm解析を用いて、C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクを明らかにする。

A-3. 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-4. 公的助成制度開始以後も、IFN治療導入の妨げとなっている原因を患者アンケート調査で明らかにする。

A-5. 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。

B. 研究方法

B-1. C型慢性肝炎に対するPegIFN/RBVの治療成績と治療効果予測

2004年12月から2009年3月末までの期間に国立病院機構および国際医療センターの30施設でPegIFN/RBV治療が導入されたHCV1型高ウイルス症例1987例を前向きに症例登録をおこない、通常の投与方法とは異なる症例、転居や転院により経過観察ができな

くなった157例を除く1830例（登録症例の92%）に対して治療効果判定をおこなった。

そのうち、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。

Dm解析は、ブレインフォースシステム (河村佳洋、山内勉、澤田昭) に委託した。
B-2. C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクに関する検討

C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクを明らかにする目的で、長崎医療センターにて1992年1月から2003年12月までの期間に、肝生検をおこなった血中HCV-RNA陽性慢性肝疾患患者を対象に、肝癌発生リスクを検討した。肝生検施行時の所見と発ガンリスクの関連を多変量解析、Dm解析を用いて検討した。

B-3. 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

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-4. 肝炎患者に対するIFN治療の現状に関する調査

肝炎患者に対するIFN治療の現状を明らかにする目的で、28施設の医療機関に通院しているB型およびC型慢性肝炎患者、895名を対象にアンケート調査を実施した。

B-5. 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

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型慢性肝炎であった3827名に対する主治医アンケート調査をおこない、IFN治療の適応対象者に関する頻度について調査した。

C. 結果

C-1. 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および国際医療センターの30施設でPegIFN/RBV治療が導入された治療効果判定をおこなった1830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1に示すとおりである。

1830例の背景因子は、図2に示すとおりで

ある。

SVRに寄与する因子の多変量解析とDm (決定木法:SPRINT) 解析をおこなった結果を図3に示す。1830例のSVRに寄与する因子の多変量解析をおこなったところ、年齢 (59歳未満)、性 (男性)、IFN治療歴 (初回治療)、総RBV量/体重 (3.1 g/kg以上)、HCV-RNA量 (1831 KIU/ml未満)、AST値 (48 IU/l未満)、 γ -GTP値 (39 IU/l未満)、AFP値 (6 ng/ml未満)、治療期間 (331日以上)、臨床診断 (慢性肝炎:CH) の10因子が有意な因子として抽出された。

Dm (決定木法:SPRINT) 解析で、関数分岐変数決定指標としてGini Diversity-Indexを用いてSVRについて因子の重み付けをおこなったところ①総RBV量/体重 (2.55 g/kg未満か以上か)、②AFP値 (6.7 ng/ml未満か以上か)、③年齢 (54歳未満か以上か、51歳未満か以上か) の順に因子が選択され、これらの因子が治療効果を規定する重要な因子であった。

No.	施設名	症例数
1	長崎医療	266
2	大阪医療	258
3	九州医療	186
4	呉医療	100
5	京都医療	93
6	熊本医療	81
7	小倉医療	78
8	大阪南医療	73
9	大分医療	67
10	国際医療	66
11	金沢医療	61
12	横浜医療	61
13	東京病	54
14	西埼玉中央病	48
15	名古屋医療	44
16	災害医療	41
17	東広島医療	35
18	南和歌山医療	35
19	相模原病	29
20	仙台医療	28
21	別府医療	22
22	岡山医療	21
23	まつもと医療	19
24	埼玉医療	19
25	北海道医療	11
26	西群馬病	11
27	米子医療	9
28	道北病	7
29	東京医療	5
30	善通寺病	2
		1830

男性946 (52%)

平均年齢 56.2±11.2(18-77) F0-2:473、F3-4:246(34%)

女性884 (48%)

平均年齢 59.0±9.3(18-79) F0-2:531、F3-4:199(27%)

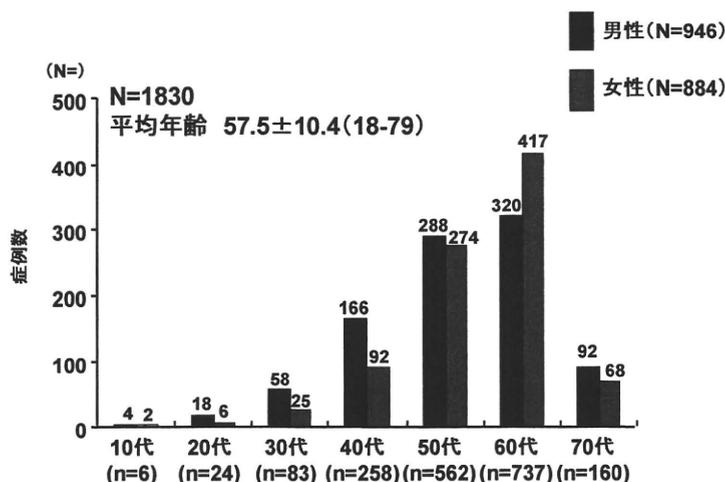


図1. PegIFN/RBV治療をおこない効果判定をおこなったHCV1H、1830例の患者の年齢分布

	症例数	頻度%	平均値	SD	中央値	範囲
年齢	1830		58	10	59	18 - 79
性別 (M, F)	946, 884	52, 48				
IFN治療歴 (初回, 再)	1179, 651	64, 36				
治療前体重 (kg)	1830		60	11	59	37 - 110
Peg-IFN製剤別 (α 2a, α 2b)	367, 1463	20, 80				
開始時RBV量 (mg/day)	1830		671	141	600	100 - 1000
開始時RBV量/体重 (mg/day/kg)	1830		11.2	1.8	11.3	1.8 - 17.4
RBV総投与量 (g)	1830		182	90	196	0.6 - 511
RBV総投与量/体重 (g/kg)	1830		3.0	1.4	3.1	0.0 - 9.9
HCV-RNA (KIU/ml)	1830		3100	4296	1831	0.03 - 63096
AST (IU/L)	1830		60	41	48	14 - 336
ALT (IU/L)	1830		75	63	57	7 - 811
Hb (g/dL)	1830		14	1	14	9 - 21
WBC ($1/\mu$ l)	1830		5077	1452	4900	2000 - 11400
Neutro ($1/\mu$ l)	1830		2588	997	2408	660 - 7270
Plt ($\times 10^4/\mu$ l)	1830		17	6	16	3.9 - 85.8
γ -GTP (IU/L)	1830		59	65	39	7 - 1136
AFP (ng/ml)	1830		19	58	6	0.9 - 568
AST/ALT (IU/L/IU/L)	1830		0.9	0.3	0.9	0.2 - 3.6
AFP/PLT (ng/ml/ $\times 10^4/\mu$ l)	1830		1.4	4.5	0.4	0.0 - 64.6
治療期間 (日)	1830		317	129	331	1 - 868
臨床診断 (慢性肝炎, 肝硬変)	1664, 166	91, 9				
治療効果 (SVR, Non-SVR)	842, 988	46, 54				

図2. 登録症例の背景因子(n=1830)

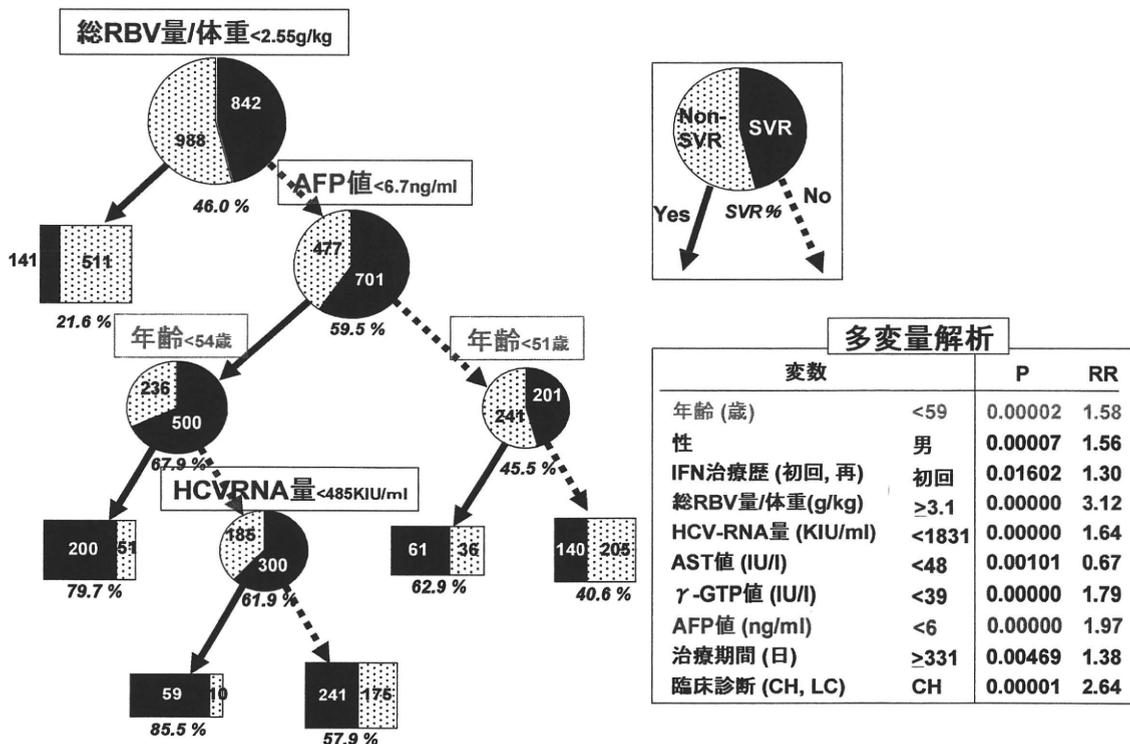


図3. HCV1H,1830例のSVRに関する多変量解析とDm解析(決定木SPRINT)結果

具体的にSVR率を提示すると、1830例の全体のSVR率は46.0% (842/1830)、総RBV量/体重が2.55 g/kg未満の症例は652例で、そのうち141例 (21.6%) がSVRとなったが、総RBV量/体重が2.55 g/kg以上の症例は、1178例でそのうち701例 (59.5%) がSVRとなった。最もSVR率が低い集団とは、Dm (決定木法:SPRINT) 解析で初めに分岐された、総RBV量/体重が2.55 g/kg未満の652例であり、その多くは、途中で治療を中止した症例ないし、貧血による副作用でRBV投与量を極端に減量した症例であった。一方、最もSVR率が高い集団とは、①総RBV量/体重が2.55 g/kg以上、②AFP値6.7 ng/ml未満、③年齢54歳未満、④治療前血中HCV-RNA量485 KIU/ml未満の4つの条件を全て満たした69例であり、そのうち59例がSVRとなりSVR率85.5%であった。

PegIFN/RBV治療のPegIFN製剤には、現在PegIFN α 2bとPegIFN α 2aの2種類が使用されている。PegIFN製剤ごとに因子の重み付けを明らかにする目的でPegIFN/RBV治療のSVRに関する多変量解析とDm (決定木法:SPRINT) 解析をおこなった結果が図4である。

PegIFN α 2b (N=1463) でPegIFN/RBV治療をおこなった症例でのSVRに寄与する因子の多変量解析では、年齢 (59歳未満)、性 (男性)、治療時期 (2007年以後)、総PegIFN α 2b量/体重 (62.9 μ g/kg以上)、総RBV量/体重 (3.1 g/kg以上)、HCV-RNA量 (1700 KIU/ml未満)、AST値 (49 IU/l未満)、 γ -GTP値 (40 IU/l未満)、AFP値 (6 ng/ml未満)、治療期間 (330日以上)、臨床診断 (慢性肝炎:CH) の11因子が有意な因子として抽出された。Dm (決定木法:SPRINT) 解析で、SVRについて因子の重み付けをおこなったところ、①総RBV量/体重 (2.62 g/kg未満か以上か)、②AFP値 (6.9 ng/ml未満か以上か)、③HCV-RNA量 (385 KIU/ml未満)、総PegIFN α 2b量/体重 (60.27 μ g/kg以上)

の順に因子が選択され、これらの因子がPegIFN α 2bでPegIFN/RBV治療をおこなった場合の治療効果を規定する重要な因子であった。

PegIFN α 2a (N=367) でPegIFN/RBV治療をおこなった症例でのSVRに寄与する因子の多変量解析では、IFN治療歴 (初回)、総RBV量/体重 (3.3 g/kg以上)、HCV-RNA量 (2400 KIU/ml未満)、ALT値 (49 IU/l未満)、AFP値 (5.4 ng/ml未満) の5因子が有意な因子として抽出された。Dm (決定木法:SPRINT) 解析でのSVRについての因子の重み付けでは、①総RBV量/体重 (1.63 g/kg未満か以上か)、②HCV-RNA量 (495 KIU/ml未満) ③年齢 (53歳未満) 順に因子が選択され、これらの因子がPegIFN α 2aでPegIFN/RBV治療をおこなった場合の治療効果を規定する重要な因子であった。

次にPegIFN α 2b/RBV治療症例中で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 (図5)。183例67例 (36.6%) がSVRを示した。IL28B (rs8099917) のSNPがMajor Type (MA) であるTTであった139例では、うち64例 (46.0%) がSVRであったが、Herero (HE) であるTGとMinor Homo (MI) であるGGをあわせた44例では、うち3例 (6.8%) のみがSVRとなり、両群間のSVR率には有意差が見られた ($P < 0.001$)。

183例中、血中HCV-RNA陰性化時期を確認した169例での検討では、治療24週時点での血中HCV-RNA陰性化率はMA (TT) 群で81.2%、HE (TG) +MI (GG) 群で26.8%で、両群間で有意差が見られた ($P < 0.001$)。

183例を対象にSVRに関与する因子について多変量解析をおこなったところ、 γ -GTP ($P=0.028$) とIL28SNP ($P=0.008$) が選択され、IL28SNP、Major-Homo (MA) の場合のRisk.Ratioは20.82倍であった (表1)。

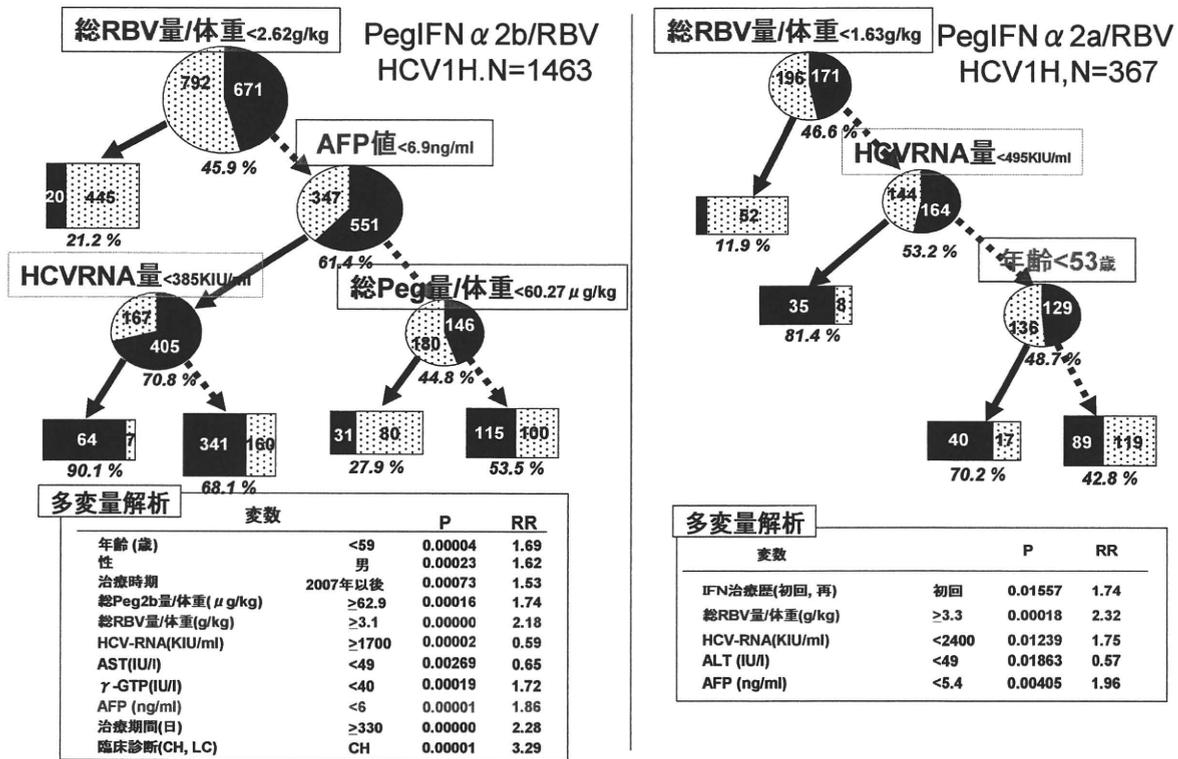


図4. PegIFN製剤別SVRに関する多変量解析とDm解析(決定木SPRINT)結果

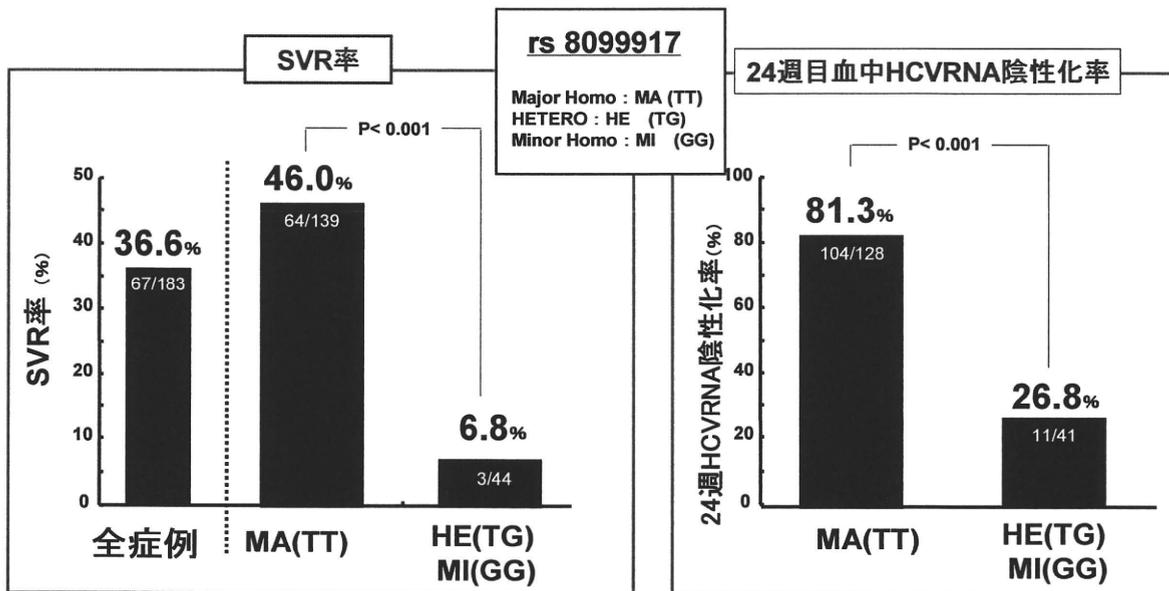


図5. IL28B:SNPとSVR率、治療24週目HCV RNA陰性化率

表1.HCV1H群でのSVRに寄与する因子の検討 n=183

Mann-Whitney U test, Chi-square test

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-IFN α2b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-IFN α2b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 (U/L)	5099.0±1490.6	4847.0±1303.7	0.240
Neutro (U/L)	2638.4±1073.4	2477.7±1008.4	0.250
Plt (×10 ⁴ /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	P	多変量解析	
		Risk ratio	(95% CI)
γ-GTP (IU/L) <40	0.028	3.88	(1.16 – 13.05)
IL28B:SNP MA	0.008	20.82	(2.24 – 193.23)

以上のことから、IL28BSNPを含めて治療効果に影響を及ぼす因子を検討したところ、IL28B.SNP.が最も強力な治療効果規定因子であり、その作用機序のひとつとしてIL28B.SNP.が、治療24週までの血中HCV-RNAの陰性化に大きく関与していると考えられた。

田中靖人教授らは、IL28B.SNP.を指標として、これからのC型肝炎治療のあり方、テーラーメイド治療について提案(図6)をおこなっているが、我々の解析結果も、この提案を支持するものである。

今後、HCV1型高ウイルス症例に対するPegIFN/RBV治療ないしDirect-Acting Antiviral (DAAs)を加えたPegIFN/RBV治療では、治療を開始する前に、IL28BSNPの測定をおこない、Major-Homo (MA)タイプ(IFN治療が効く遺伝子型)か、Herero (HE)かMinor Homo (MI)タイプ(IFN治療が効きにくい遺伝子型)かを判別した上で、治療適応、各種治療法を決めるようになる。

IL28B.SNP. (MA)タイプでは、80%以上の症例で治療24週目の血中HCV-RNAは陰性化することから、本研究班の登録症例の中から治療24週目の血中HCV-RNA陰性となった1250例を対象に、IL28B.SNP. (MA)タイプのモデルとみなしてDm(決定木法:SPRINT)解析をおこなったところ、SVRについての因子の重み付けは①総RBV量/体重、②年齢、HCV-RNA量の順でAFP値は除外された(図7)。

具体的にSVR率を提示すると、1250例の全体のSVR率は65.5%(819/1250)、総RBV量/体重が2.85g/kg未満の症例は365例で、そのうち187例(51.2%)がSVRとなったが、総RBV量/体重が2.85g/kg以上の症例は、885例でそのうち632例(71.4%)がSVRとなった。最もSVR率が高い集団とは、①総RBV量/体重が2.85g/kg以上、②年齢54歳以上、③治療前血中HCV-RNA量532KIU/ml未満の3つの条件を全て満たした99例であり、そのうち84例がSVRとなりSVR率84.8%であった。

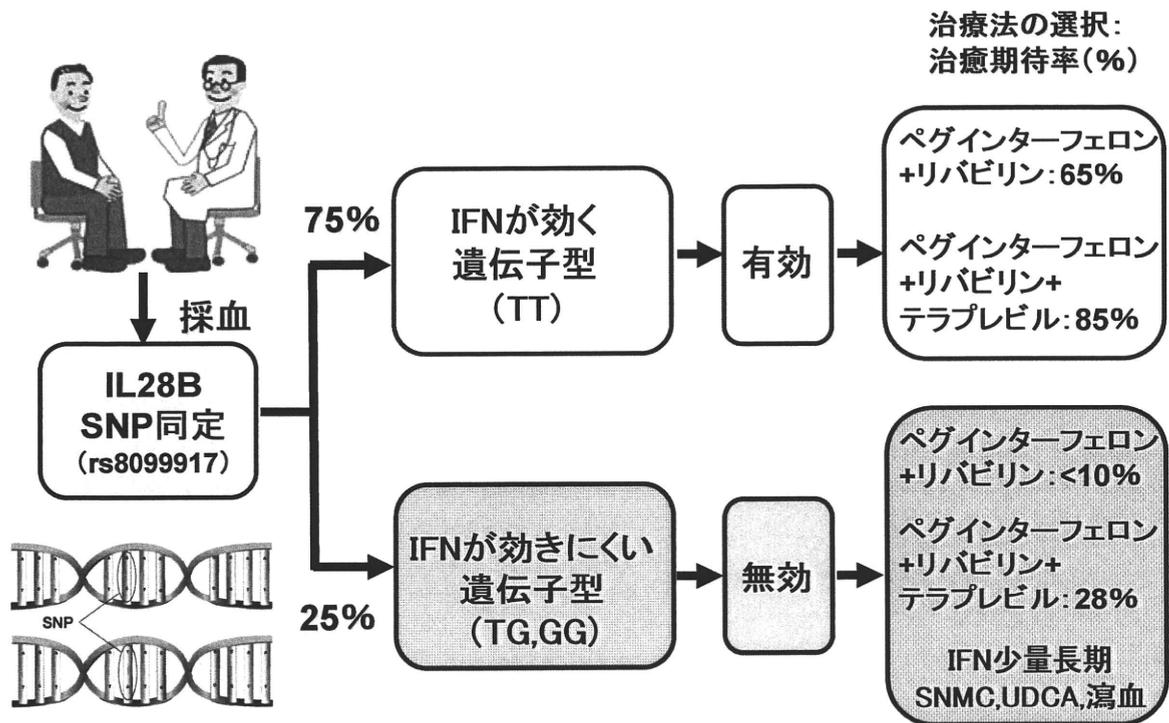


図6. これからのC型肝炎治療(田中靖人案+八橋作図)

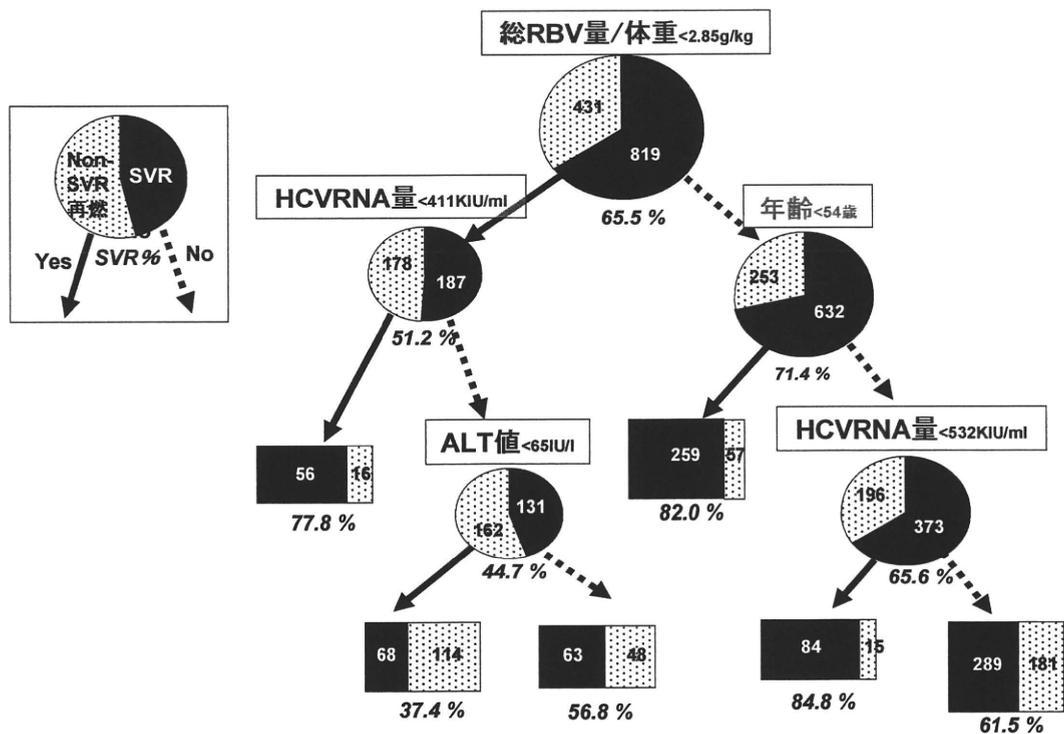


図7. 治療24週目HCV RNA陰性例(N=1250)をIL28B.SNP.MA(rs8099917:TT)タイプ
のモデルとした場合のSVRに関するDm解析(決定木SPRINT)結果

最後に、全登録症例1830例中、医学的な原因以外の理由、社会的要因等で46週までに治療を中断した300例（16.3%）を除く1530例を対象にして、副作用を原因として治療46週までに治療を中断した225例について検討をおこなった（図8）。副作用等で治療を中断した225例の副作用の内訳とその出現時期は図8の右下に示すとおりである。副作用中断例に関する多変量解析では、年齢（59歳以上）、PegIFN製剤（α2b）、治療開始時RBV量600 mg未満（=400 mg）、血小板数（16.1 万未満）、AFP値（5.2 ng/ml以上）の5因子が有意な因子として抽出されたが、いずれもP値は0.01から0.05の範囲で

Risk.Ratioも1.44から1.90の範囲内であった。

Dm（決定木法：SPRINT）解析で、関数分岐変数決定指標としてGini Diversity-Indexを用いて副作用中断に関する因子の重み付けをおこなったところ、AFP値（12.0 ng/ml未満か以上か）、が最も重要な因子として、2番目の因子としてAST値（29 IU/ml未満か以上か）と年齢（71歳未満か以上か）が選択された。最も副作用中断率が高い集団とは、AFP値12.0 ng/ml以上でかつ71歳以上の23例である。この23例では内15例（65.2%）が副作用を原因として治療46週までに治療を中断していた。

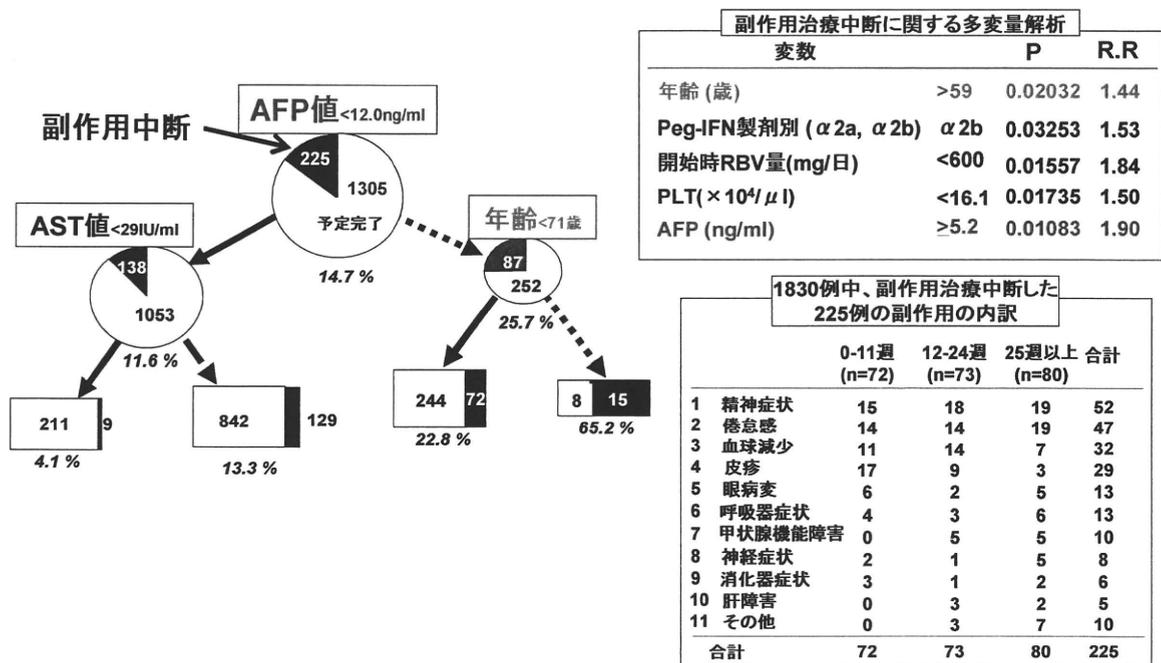


図8. HCV1H,1530例での副作用治療中断に関するDm解析(決定木SPRINT)
 総対象1830例中、医学的な原因以外の理由、社会的要因等で46週まで治療を中断した300例(16.3%)を除く1530例での解析

C-2. C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクに関する検討

長崎医療センターにて1992年1月から2003年12月までの期間に、肝生検をおこなった血中HCV-RNA陽性慢性肝疾患患者を対象に、肝がん発生リスクを検討した。上記対象例832例中、除外基準を満たした125例を除く707例が解析対象である。707例中平

均観察期間8.2年のうちに110例（15.6%）に肝がんの発生がみられた。なお707例中324例においてIFN治療をおこなっている。肝生検施行時の所見と発ガンリスクの関連を多変量解析、Dm解析を用いて検討した（図9）。

707例を対象として、肝発ガンリスクに関して多変量解析をおこなったところ、年齢、血小板数、アルブミン値、AFP値、IFN治療

の有無の5因子が抽出された(図10)。IFN治療の有無、治療効果別の累積発ガン率は、図11に示すとおりであった。AFP値別の10年後の累積発ガン率は、6ng/ml未満では6.0%、6~20ng/mlでは24.6%、20ng/ml以上では48.1%であった(図12)。

Dm解析を用いて肝がん発生リスクを検討したところ、AFP値13.5ng/ml未満では9.7%、それ以上の値では36.6%の肝癌発生リスクの集団に区分された(図13)。

以上、多変量解析、Dm解析結果から、AFP値はC型慢性肝疾患の10年後の肝癌発生を予測するマーカーと考えられた。

C-3. HBe抗原陽性B型慢性肝炎例の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14)。

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15である。決定木法により、SC率25.6%の元の集団は、(HBeAg量<275.5S/CO)でSC率51.9%と12.3%の2つの集団に分割され、次に、ALT値<7.5IU/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、観察開始時点でのHBeAg量が強く関与することを明らかにした。

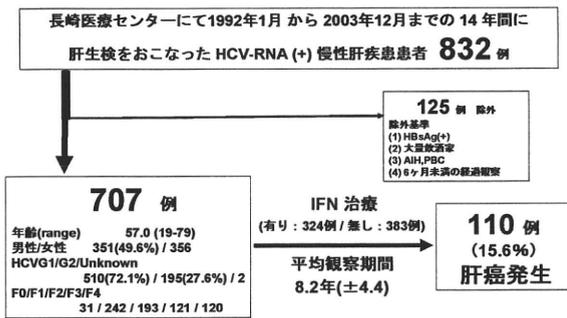


図9. C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクに関する検討の解析対象

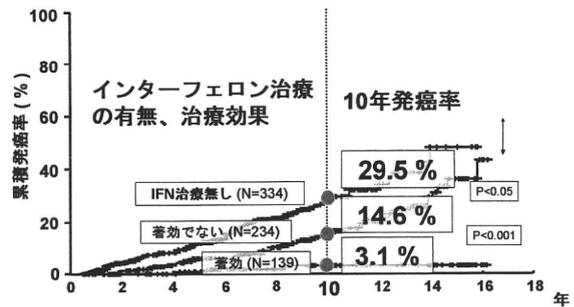


図11. C型慢性肝疾患707例でのIFN治療効果別発癌率(平均観察期間8.2年)

	Risk ratio	p値	C.I.
年齢	54.7歳未満	1	
	54.7歳以上	1.814	0.019 1.102-2.985
血小板数	15万/μl以上	1	
	15万未満	1.908	0.012 1.155-3.151
アルブミン値	4.2g/dl以上	1	
	4.2g/dl未満	1.706	0.015 1.107-2.629
AFP(アルファトポロテイン)値	6ng/ml未満	1	
	6ng/ml以上	2.672	0.001 1.508-4.735
	20ng/ml未満	1	
	20ng/ml以上	5.452	<0.001 2.900-10.250
IFN(インターフェロン)治療	治療無し	1	
	著効でない	0.585	0.014 0.382-0.896
	著効	0.081	<0.001 0.025-0.263

図10. C型慢性肝疾患707例の肝癌発生リスクに関する検討、多変量解析

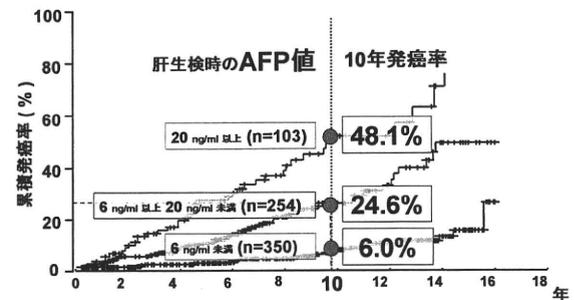


図12. C型慢性肝疾患707例でのAFP値別累積発癌率(平均観察期間8.2年)

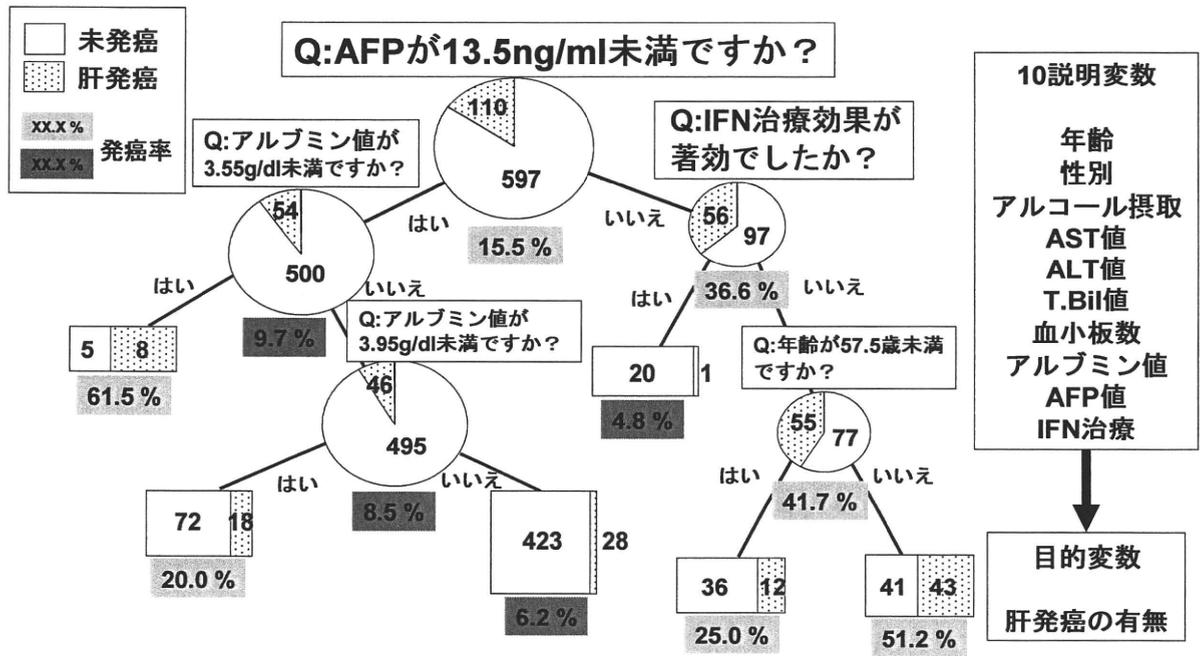


図13. C型慢性肝疾患707例の肝発癌リスクに関する検討、Dm解析

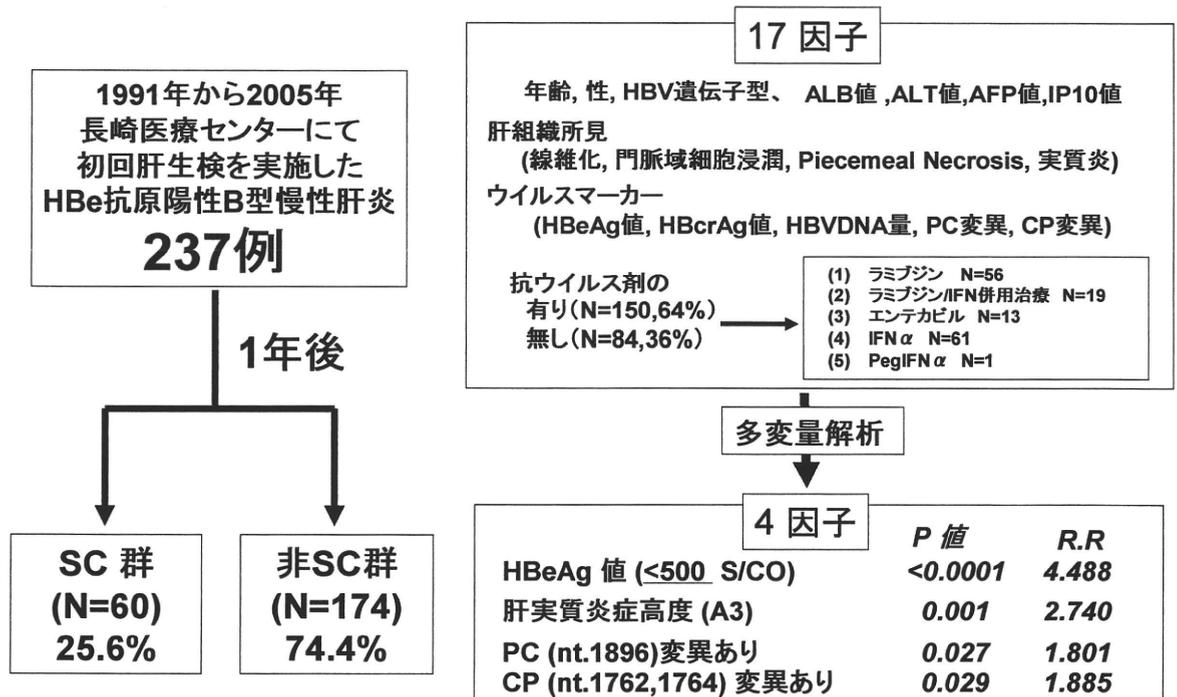
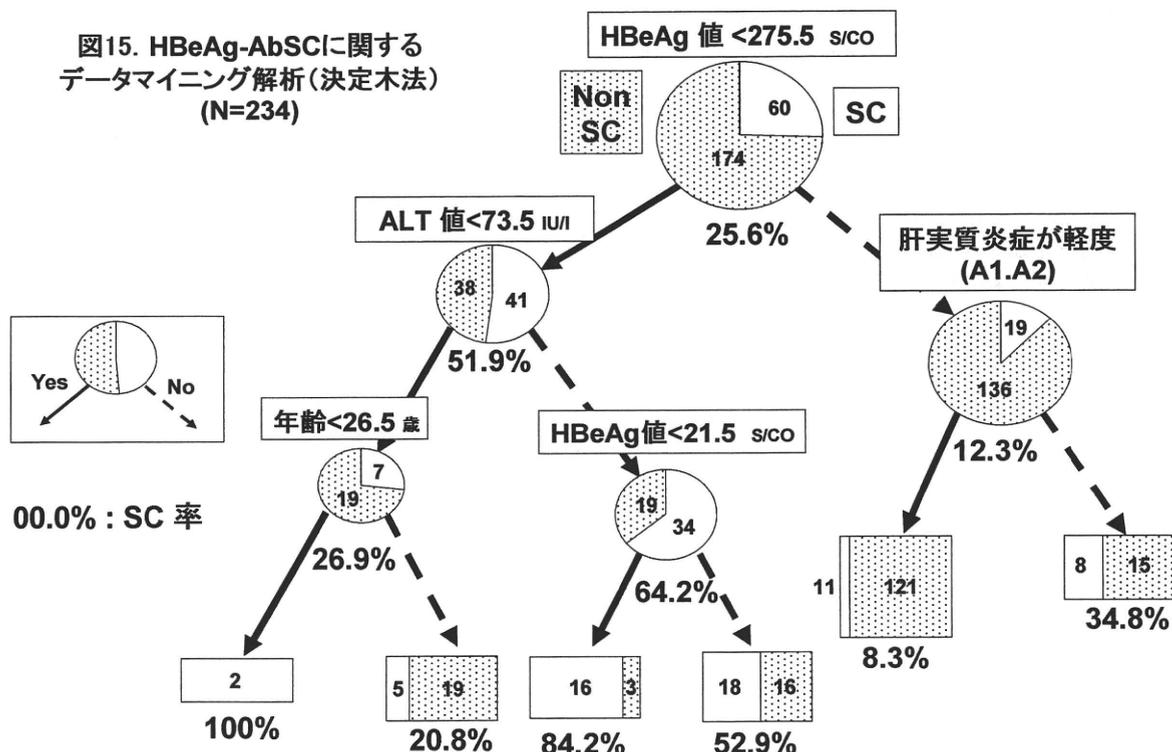


図14. HBe抗原陽性B型慢性肝炎におけるHBeAg-Ab SCに関する検討

図15. HBeAg-AbSCに関する
データマイニング解析(決定木法)
(N=234)



C-4. 肝炎患者に対するIFN治療の現状に関する調査

肝炎患者に対するIFN治療の現状を明らかにする目的で、28施設の医療機関に通院しているB型およびC型慢性肝炎患者を対象にアンケート調査を実施した。895例中、22.7%が現在治療中ないし治療予定者、38.1%が治療既往者、37.7%が治療未経験者であった。治療未経験者で医師からIFN治療を勧められるも断った者を対象とした調査では、(忙しく入院や通院ができないから)35.1%、(副作用が心配だから)27.5%、の2つが治療を断った主な理由であった。

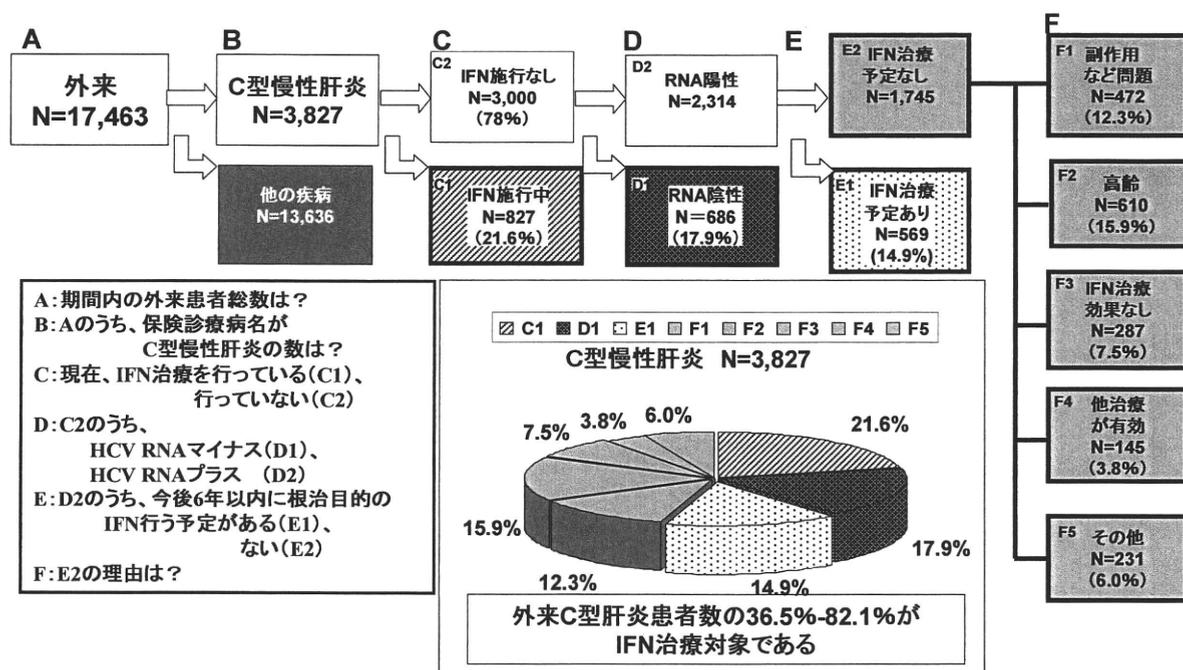
C-5. C型肝炎患者に対するIFN治療の適応に関する医師アンケート調査

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名に対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16である。

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となった治癒患者(HCV-RNA陰性患者)数は686名(17.9%)であった。HCV-RNA陽性の2314名中、主治医判断で、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名では予定なしと判断された。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。

図16. 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)



C-6. Dm決定木法での2つの関数分岐変数決定指標の問題点とテキスト作成

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: ジニ・インデックス: GDIと情報利得比: Information Gain Ratio: IGR) 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 (図17)。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必要があることから、(データマイニング、決定木活用の手引き-2つの決定木法を正しく使う為に) というテキストを作成した。

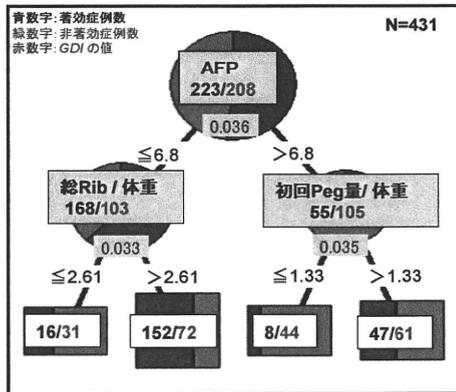
C-7. 肝臓病教室等に関して各施設で利用できる (雛形) のツールの作成

本研究では、C型慢性肝炎の標準的治療法に関する情報収集の後Dm解析を行い、治療指針を作成することや、IFN治療に関する患

者意識調査、主治医調査を行い、IFN治療の妨げとなる因子についての解析を行い明らかにすることを行っている。これら成果を効果的に臨床に生かすためには、主治医を含めた医療関係者と患者の良好な相互関係が構築されることが必要である。医療関係者と患者との相互関係を構築する一つの手段として、いわゆる肝臓病教室等に関して各施設で利用できる、「年間計画」やそれぞれのテーマでの利用しやすい「概略 (雛形)」のツールの作成が求められていることから、先行事例として長崎医療センターにて2005年5月から2010年10月の期間に毎月第3週木曜日におこなっている肝臓病教室で作成、使用されたPower Pointスライドの整理をおこない、肝臓病教室のプロトタイプとしての見本の作製をおこなった。

SPRINTアルゴリズム

分岐指標：ジニー・インデックス 探索特性：大局的な探索指向 活用基準：標準モデルの生成に適性
活用上の留意点： 分岐指標としてジニー・インデックスを用いた二分岐方式のSPRINTアルゴリズム⇒所要計算量の多い情報利得に代えて、所要計算量の少ない評価関数ジニー・インデックスの採用に加え、複雑な枝葉の選り抑制のため二分岐方式を採用し、C5.0で採用の分割情報量による正規化が不要で、副的な過剰特性は生じないため、常に安定モデルの生成が期待でき、誰でも手軽に使用できる。また、所要計算量の多い大規模問題への適用も期待できる。



C5.0アルゴリズム

分岐指標：情報利得比 探索特性：局所的な探索指向 活用基準：特異モデルの生成に適性
活用上の留意点： 分岐指標として情報利得比を用いた多分岐方式のC5.0アルゴリズム⇒元々の情報利得はカテゴリ値の数が多い変数が選択され易い傾向があるが、分割情報量で正規化した情報利得比の導入により解決されたものの、副次的に情報量が極端に小さい変数が選択され易い新たな問題が生じ、種々の改良は試みられるも、慎重な使用配慮と適正解釈が求められる。なお、多分岐方式が望ましい部類の問題に対して顕著な適性がある。

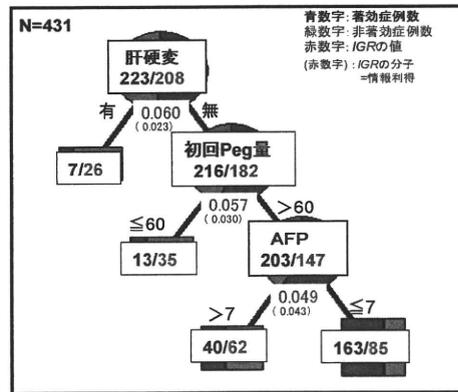


図17. 2つの決定木アルゴリズムと決定木モデル・サンプル

D. 考察

D-1. 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

本研究の目標は、日常診療で入手可能な医療情報、すなわち患者背景因子、血液検査所見等を用いて、HCV1型高ウイルス症例 (HCV1H) に対するPegIFN/RBV治療を、どのように展開すれば、安全にかつより高い治療成績がえられるのかを見出すことである。具体的には、どのようにして事前に治療効果を予測すべきなのか、また副作用を回避しながらできるだけ高い治癒率を導き出す治療法とは何か、を導き出すこととした。

研究方法の特徴としては、1) 統計解析以外にDm解析を用いたこと、2) 症例を登録した上で後から効果判定をおこなう前向き研究としたこと、3) 医療施設間の誤差を小さくする為に国立病院機構および国際医療センターの30施設の多施設共同研究として

実施したことの3点が特記すべき点である。30施設で1987例の症例が登録されたが、治療途中でPegIFN α 2bからPegIFN α 2aに変更した症例や転居や転院により経過観察ができなくなった157例を除く1830例 (登録症例の92%) で本研究の観察期間内に治療効果の判定が可能であった。この1830例の中には副作用などにより治療開始1-2週目の時点で治療を中断した症例も含まれていることから、治療効果だけでなく副作用による治療中断に関する因子の検討もおこなった。

Dm (決定木法: SPRINT) 解析で、関数分岐変数決定指標としてGini Diversity Indexを用いた場合には、重要な因子から順に因子の重み付けをおこないながら因子を選択するとともに分岐指標も提示される。1830例を対象とした場合のSVRに寄与する因子のDm解析結果では、①総RBV量/体重 (2.55 g/kg未満か以上か)、②AFP値 (6.7 ng/ml未満か以上か)、③年齢 (54歳未満か以上か、51歳未満か以上か) の3因子が順に

選択され、④番目のHCV-RNA量（485 KIU/ml未満か以上か）を含めて分岐をおこなうと、1830例は、SVR率として最も低い21.6%から最も高い85.5%までの6つの群に区分された（図4）。

最も重要な因子として選択された総RBV量/体重は、治療期間と強く相関する因子で、1日のRBV服用量には上限があることから十分な総RBV量/体重を確保する為には、十分な治療期間を確保することが必要である。また、治療途中で極端にRBV投与量を減量した症例では、仮に治療中に血中HCV-RNAが陰性化しても治療終了後高率に再燃することも今までの報告から明らかとなっている。総RBV量/体重の因子は、十分な治療期間の確保、また治療後も血中HCV-RNAを再燃させない為の十分なRBV投与量の確保が必要であることを意味していると考えられる。またDm解析で提示された目標とする総RBV量/体重2.55 g/kg以上の投与量を確保すれば、期待できるSVR率は59.5%と具体的に明示されている点もDm（決定木法）解析の特徴である。

また、2番目に重要な因子として選択されたAFPは通常は肝臓の診断時に用いるマーカーである。肝臓診断時のAFP値は100から400 ng/mlの値を示す。しかし、AFP値10-20 ng/mlレベルでも、10年後のC型肝炎患者での肝臓発生リスクが上昇すること、またこのレベルのAFP値と肝の線維化所見（F0-F4）とは有意な相関関係が認められることを本研究班の初年度研究成果として報告してきた。本解析ではAFP値6.7 ng/ml未満か以上かでSVR率67.9%と45.5%の2つの群に分岐された。変数の中には血小板数も含まれているが、多変量解析、Dm解析でも血小板数は抽出されず、血小板数よりもAFP値の方が、PegIFN/RBV治療効果を規定する上で優れていると考えられた。

3番目に重要な因子として選択された年齢については、高齢者が多い日本のC型肝炎患

者でのPegIFN/RBV治療効果に影響を及ぼす因子として既に多くの施設から報告されている。高齢者では、薬剤量として十分投与できないことが多く、また後述するように副作用中断率が高いことなども、高齢者でSVR率が低いと理由と考えられる。

次にPegIFN/RBV治療のPegIFN製剤別にDm解析結果の比較、すなわちPegIFN α 2b/RBVとPegIFN α 2a/RBVのDm解析決定木の生成の仕方を比較したところ（図5）、ともに総RBV量/体重が最も重要な因子である点は共通しているも、PegIFN α 2b/RBVでは2番目にAFP値、3番目にHCV-RNA量と総PegIFN α 2b量/体重が、一方PegIFN α 2a/RBVでは2番目にHCV-RNA量、3番目に年齢が選択され、PegIFN製剤間で因子の重み付けの違いが認められた。特にPegIFN α 2a/RBVではAFP値の重み付けがDm上、表現されないことから、AFP高値例ではPegIFN α 2b/RBVよりもSVRへの影響が低い可能性が考えられる。しかし両製剤間では解析症例数の隔たりがあり、また母数の差がDm解析決定木の生成の仕方に影響を及ぼしている可能性も否定はできず、この点については十分な症例数でもって再検討すべき余地がある。

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となった。2009年田中（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。

本登録症例においてもIL28B.SNP.と治療効果について検討したところ、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率であり、SNPパターンによってSVR率が有意に異なっていた(図6)。またIL28B.SNP.は、治療中のHCV-RNA消失時期と関与し、特に治療24週目時点の血中HCV-RNA陰性を大きく規定する因子であること(図6)、また本治療効果に最も強く影響を及ぼす因子であることが確認できた(表1)。

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思われる。IL28B.SNP. (MA) タイプでは、80%以上の症例で治療24週目の血中HCV-RNAは陰性化することから、本研究班の登録症例中、治療24週目の血中HCV-RNA陰性となった1250例を対象に、IL28B.SNP. (MA) タイプのモデルとみなしてDm(決定木法:SPRINT)解析をおこなった結果が(図8)である。今後IL28B.SNP. (MA) タイプの治療効果予測モデルとして参考にさせていただきたい。

最後に、副作用等で治療を中断した225例の多変量解析、Dm解析について言及する。(図9)副作用等で治療を中断した225例の副作用の内訳、理由には精神症状から身体症状まで幅があり、これらを一律に同列に扱い解析、論じることには問題があるものの、一般的に高齢者、肝線維化進展例で副作用出現率、副作用による治療中断率が高い印象がある。今回の解析結果も、基本的にはそれを追試した結果であった。

PegIFN α /RBV治療効果にもAFP値が関与すること、特にPegIFN α 2b/RBVの治療効果についてAFP値は2番目に影響を及ぼす重要な因子であることは上述したとおりだが、

副作用中断例のDm解析においても、AFP値が年齢よりも上位に選択された点は、興味深い。なぜAFP値12.0 ng/ml以上で副作用中断例が多いのは不明であるが、AFP値12.0 ng/ml以上の症例の多くは、肝線維化stageがF3、F4の症例が多数を占めている点はなんらかの形で関係していると考えられる。

AFP値12.0 ng/ml以上でかつ71歳以上は23例と症例数は少ないものの、この23例では内15例(65.2%)が副作用を原因に治療46週までに治療を中断していたことから、このような対象群でPegIFN α /RBV治療を導入する場合は、適応を再考すべきであろう。

D-2. C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクに関する検討

C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクを明らかにする目的で、血中HCV-RNA陽性慢性肝疾患患者を対象に、肝がん発生リスクを検討した。IFN治療によって発ガン率は低下し、特にSVR例では未治療例に比して10分の1以下に発ガンリスクが低下することが確認された。また肝癌腫瘍マーカーであるAFP値は、正常値である20 ng/ml以下のレベル、6 ng/ml、13.5 ng/mlのレベルで10年後の発ガンリスクが異なった。AFP値はC型慢性肝疾患患者の10年後の発ガンリスクを予測するマーカーとなりうると思われた。

D-3. 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、HBVCore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-4. 肝炎患者に対するIFN治療の現状に関する調査

肝炎患者に対するIFN治療の現状を明らかにする目的で、IFN治療助成制度が開始された2008年10月から11月にかけて患者アンケート調査を実施した。治療未経験者で医師から治療を勧められるも患者の意思で断った理由とは（忙しく入院や通院ができないから）35.1%、（副作用が心配だから）27.5%、の2つが主なものであった。今後IFN治療を推進していく上では、1）従来の治療法に比して治療効果が高く、副作用が軽減された画期的な新たな治療法の開発、2）長期のインターフェロン治療に専念することができる社会環境、職場環境、家庭環境の整備が必要と考えられた。

D-5. 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、その頻度は17.9%であった。それらのHCV-RNA陰性例では、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HCV-RNA陰性例の頻度を差し引いたHCV-RNA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と考えられる。一方、現時点で、医師が積極的な治療対象者と判断した患者手段の頻度とは、今治療をおこなっている患者に加えて、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るが、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、治療適応者は広がってゆく可能性はあるものの、以上のような頻度調査結果からは、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（Dm）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検討し、下記の点を明らかにした。

HCV1型高ウイルス症例に対するPegIFN/RBV治療効果には、①総RBV量/体重、②AFP値、③年齢の3因子が、また、副作用による治療中断については①AFP値、②年齢、AST値が重要な因子である。AFP値は、