

表2 HBVキャリアでの年間肝癌発生率に関する報告

臨床的背景	地理的範囲, 文献	患者数	追跡調査 期間(年)	HCC 発生率	95%確信 区間
無症候性キャリア	北アメリカ ^{8),9)}	1,804	16	0.1	0.07~0.14
	台湾, 中国 ^{3),10)~12)}	18,869	8	0.7	0.61~0.70
	日本 ¹³⁾	513	7.3	0.2	0.08~0.39
非活動性キャリア	ヨーロッパ ^{14)~16)}	410	16	0.02	0~0.04
	台湾 ¹⁷⁾	189	8	0.2	0~0.42
慢性肝炎	ヨーロッパ ^{18)~23)}	471	5.9	0.1	0~0.27
	台湾 ^{23),24)}	461	4.0	1.0	0.36~1.56
	日本 ^{2),25)}	737	5.1	0.8	0.46~1.06
代償性肝硬変	ヨーロッパ ^{1),4)~6),19),23)}	401	5.8	2.2	0.62~2.80
	台湾, シンガポール ^{10),27),28)}	278	4.3	3.2	1.94~4.55
	日本 ^{7),26),29)}	306	5.8	4.3	3.40~5.25

- 1) Fattovich, G. : Am. J. Gastroenterol. 97;2886-2895, 2002
- 2) Takano, S. : Hepatology 21 ; 650-655, 1995
- 3) Sun, C. A. : Am. J. Epidemiol. 157 ; 674-682, 2003
- 4) Mazzella, G. : J. Hepatol. 24 ; 141-147, 1996
- 5) Benvegnu, L. : Cancer 83 ; 901-909, 1998
- 6) Chiaramonte, M. : Cancer 85 ; 2132-2137, 1999
- 7) Kato, Y. : Cancer 74 ; 2234-2238, 1994
- 8) Villeneuve, J.P. : Gastroenterology 106 ; 1000-1005, 1994
- 9) McMahon, B. J. : Hepatology 32 ; 842-846, 2000
- 10) Beasley, R. P. : Cancer 61 ; 1942-1956, 1988
- 11) Yu, M. W. : Am. J. Epidemiol. 145 ; 1039-1047, 1997
- 12) Evans, A. A. : Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 11 ; 369-376, 2002
- 13) Sakuma, K. : Hepatology 8 ; 1642-1646, 1988
- 14) De Franchis, R. : Ann. Intern. Med. 118 ; 191-194, 1993
- 15) Bellentani, S. : J. Hepatol. 36 ; S228, 2002
- 16) Manno, M. : Gastroenterology 127 ; 756-763, 2004
- 17) Hsu, Y. S. : Hepatology 35 ; 1522-1527, 2002
- 18) Fattovich, G. : Gut 32 ; 294-298, 1991
- 19) Di Marco, V. : Hepatology 30 ; 257-264, 1999
- 20) Mazzella, G. : Am. J. Gastroenterol. 94 ; 2246-2250, 1999
- 21) Brunetto, M. R. : J. Hepatol. 36 ; 263-270, 2002
- 22) Niederau, C. : N. Engl. J. Med. 334 ; 1422-1427, 1996
- 23) Papatheodoridis, G. V. : J. Hepatol. 34 ; 306-313, 2001
- 24) Liaw, Y. F. : Gastroenterology 90 ; 263-267, 1986
- 25) Lin, S. M. : Hepatology 29 ; 971-975, 1999
- 26) Ikeda, K. : J. Hepatol. 28 ; 930-938, 1998
- 27) Liaw, Y. F. : Liver 9 ; 235-241, 1989
- 28) Oon, C. J. : Cancer Chemother. Pharmacol. 31 ; S137-S142, 1992
- 29) Ikeda, K. : Cancer 82 ; 827-835, 1998

[Fattovich, G., et al. : Gastroenterology 127(Suppl. 1) ; S35-S50, 2004⁵⁾より引用]

高罹患国と低罹患国では肝癌発生リスクが異なる⁵⁾.

HBVキャリアでの年間肝病変進展率をまとめたものが図2^{2),4),5)}である。年間肝癌発生率は、Inactive carrierでは0.2%以下、肝硬変を伴わない慢性肝炎では1%未満、代償性肝硬変では2~3%、非代償性肝硬変では7~8%であ

る。

肝癌進展の危険因子として、①高齢であること、②男性であること、③肝硬変があること、④肝癌の家族歴がある、⑤人種差(アジア人、アフリカ人)、⑥HBV増殖が活発であること、⑦HBVgenotypeがCタイプであること、⑧core promoterの変異があること、⑨他のウイ

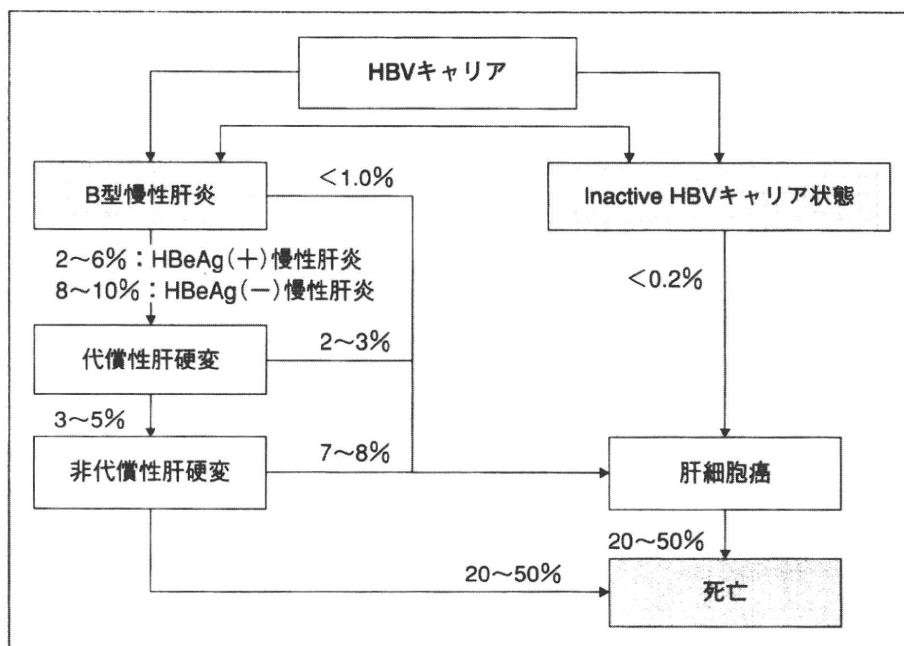


図2 HBVキャリアでの年間肝病変進展率の推定
〔文献2), 4), 5)より作成〕

表3 HBVキャリアを対象とした肝発癌に関連する危険因子に関する台湾での検討結果

リスク	全対象患者 (n=3, 653)		HBeAg陰性者 (n=3, 088)		HBeAg陰性, ALT値正常, 肝硬変を伴わない者 (n=2, 925)	
	Multivariable-Adjusted HR	p値	Multivariable-Adjusted HR	p値	Multivariable-Adjusted HR	p値
性差: 男性	2.1	0.001	2.0	0.03	1.5	0.24
HBeAg陽性	2.6	<0.001				
肝硬変あり	9.1	<0.001	7.9	<0.001		
HBV-DNA量 < 300 copies/ml (検出感度以下)	1.0	<0.001	1.0	<0.001	1.0	<0.001
HBV-DNA量 10,000~99,999 copies/ml	2.3	0.02	2.6	0.01	4.5	0.001
HBV-DNA量 100,000~999,999 copies/ml	6.6	<0.001	6.1	<0.001	11.3	<0.001
HBV-DNA量 1,000,000 copies/ml以上	6.1	<0.001	10.6	<0.001	17.7	<0.001

〔Chen, C. J., et al.: JAMA 295; 65-73, 2006⁶⁾より引用〕

ルスとの重複感染(HCV, HIV, HDV), ⑩アルコール飲酒, ⑪アフラトキシンなどが報告されている⁵⁾.

2006年, 台湾から報告されたHBVキャリアを対象とした肝臓発生リスクに関する論文⁶⁾は, 肝臓癌にHBV-DNA量が密接に関係していることを示したものとして注目されている. 3,653名のHBVキャリアを平均11.4年間, 観察を行い, 経過発癌例を検討した.

表3に示すように, 全体では, 男性, HBe抗原陽性例, 肝硬変例, HBV-DNA量高値例で肝臓癌リスクが高いことが確認されている. 注目すべき点は, ALT値正常でかつ肝硬変を伴わない集団においても, HBV-DNA量高値例では, 低値に比して10倍以上肝臓癌リスクが高いと報告している点である. この報告は, HBVキャリアでの肝臓癌発生ハイリスク群の囲い込みの方法としてHBV-DNA量の測定が有用であること, また抗ウイルス剤を用いての治療介入により持続的にHBV-DNA量を低下させることで肝臓癌抑制が可能であることを示唆している.

VI. HBs 抗原-HBs 抗体のセロコンバージョン

この項のポイント

- HBVキャリアの年間のHBs抗原消失率は平均1.0%である.

HBVキャリアにおいても一部の者ではHBs

抗原が消失, HBs抗体陽性のRecovery期に移行する. 年間のHBs抗原消失率は0.5~2.5%で平均1.0%²⁾, 長期的には25年間で40%消失すると報告されている. HBs抗原の消失は, 一般的には予後良好と考えられているが, HBs抗原消失にもかかわらず, 肝硬変, 肝臓癌進展例が少なくないという報告もある⁴⁾.

文 献

- 1) Fattovich, G.: Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin. Liver Dis.* 23; 47-58, 2003
- 2) Yim, H.J. and Lok, A.S.: Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 43 (Suppl. 1); S173-S181, 2006, Review
- 3) Hoofnagle, J.H., Doo, E., Liang, T.J., et al.: Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 45; 1056-1075, 2007, Review
- 4) 八橋 弘, 長岡進矢, 阿比留正剛: HBVの自然経過と治療方針について. *日消誌* 104; 1450-1458, 2007
- 5) Fattovich, G., Stroffolini, T., Zagni, I., et al.: Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 127 (Suppl. 1); S35-S50, 2004
- 6) Chen, C.J., Yang, H.I., Su, J., et al.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295; 65-73, 2006

用語解説

◆アフラトキシン

アフラトキシンは, カビ毒の一種で, 熱帯から亜熱帯地域にかけて生息するアスペルギルス・フラバス(*Aspergillus flavus*)などのカビにより生成される. 輸入食物であるナッツ類, トウモロコシや輸入米などから検出されることがある. 今まで国産品から検出されたことはない. 一度に大量に

摂取すると急性中毒として肝不全で死亡することもあるが, おもに肝細胞癌を引き起こす原因物質として広く知られている. 2008年, アフラトキシンを含有した「事故米」を大阪の米販売業者が少なくとも1998年以前から各地に食品用として転売していたことが発覚して社会問題化した(事故米不正転売事件).

Summary

Natural Course of HBV Carriers

Hiroshi Yatsunami*, Sinya Nagaoka*,
Naruhito Hai* and Seigo Abiru*

The natural course of HBV carriers was divided into five phases. ① immune tolerance phase, ② immune clearance phase (HBeAg⁺ chronic hepatitis B), ③ low replicative phase (inactive carrier state phase), ④ reactivation phase (HBeAg⁻ chronic hepatitis B), and ⑤ recovery phase. Recently, high levels of serum HBV-DNA have come to be

regarded as one high risk factor in the development of hepatocellular carcinoma related to persistent HBV infections.

Key words: HBV carrier, natural course, hepatocellular carcinoma, HBV-DNA level

*Clinical Research Center, NHO Nagasaki Medical Center,
2-1001-1 Kubara, Omura-city, Nagasaki 856-8562,
Japan

急性肝炎への核酸アナログ投与の適応と中止基準

八橋 弘* 矢野 公士*
長岡 進矢* 阿比留 正剛*

索引用語：急性肝炎，核酸アナログ，HBV遺伝子型，劇症肝炎

**B型肝炎ウイルスの感染経路，
慢性化率，遺伝子型**

B型肝炎ウイルスは、肝細胞で増殖し血液を循環することにより血液、体液が感染源となる。輸血、医療事故による針汚染でもHBV感染が成立し、1980年代には、これらの医療行為に関連したHBV感染事例が散発的に報告されていた。しかし1999年、日赤では世界に先駆けて献血血液に対してHBV、HCV、HIVの3種類のウイルスを対象に核酸増幅検査(NAT)の導入を行い、NAT検査結果が陰性である血液製剤のみを医療機関に供給することを実施した。これらの献血血液検査の強化のおかげで現在では輸血後B型肝炎事例は極めて稀となっている。また、1987年HBVに汚染された針刺し事故で2名の医師がHBV劇症肝炎で死亡した事例が報告されて以後、医療従事者に対するHBワクチン投与が普及し、病院内でのHBV汚染感染事例も激減している。現在、成人でのHBV初

感染例の多くは性交渉による感染である。

HBV感染の慢性化率は、感染時年齢により異なる。HBe抗原陽性の母親より出生した児(垂直感染)の場合、すなわち新生児期の感染では90%、3歳以下では約80%、4歳から10歳までの感染では約30%が慢性化すると報告されている。成人例での慢性化率に関しては、欧米とわが国では頻度が異なる。欧米での成人HBV初感染例の慢性化率は10%前後であり、女性より男性において慢性化しやすいといわれている。一方、わが国での成人HBV初感染例の慢性化率は1%以下と報告されてきた。10%と1%、欧米とわが国での成人HBV初感染例の慢性化率の違いは、当初は人種差によると考えられてきたが、後述するように、最近ではHBV遺伝子型の違いが慢性化率の差に関係すると考えられるようになった。

HBVの種類は、AタイプからHタイプに大きくは8種類のHBV遺伝子型に分類される。Orito¹⁾らによると、わが国のHBVキャ

Hiroshi YATSUHASHI et al : Clinical research center national nagasaki medical center

*国立病院機構長崎医療センター治療研究部 [〒 856-8562 大村市久原 2 丁目 1001-1]

表1 国立病院機構共同研究班B型急性肝炎登録症例(N=459)
HBV genotype 年次別頻度(文献2から引用)

年	A	B	C	D	E	F	G	H	計(例)
1991	4	2	27	0	0	0	0	0	33
1992	0	1	25	0	0	0	0	0	26
1993	2	0	24	0	0	0	0	0	26
1994	1	1	21	0	0	0	0	1	24
1995	2	2	20	0	0	0	0	0	24
1996	0	3	15	0	0	0	0	0	18
1997	2	0	6	0	0	0	0	0	8
1998	1	2	21	0	0	0	0	0	24
1999	3	1	11	0	0	0	0	0	15
2000	3	0	19	1	0	0	0	0	23
2001	5	2	24	0	0	0	0	0	31
2002	5	3	14	0	1	0	0	0	23
2003	6	7	11	0	0	0	0	0	24
2004	14	4	25	0	0	0	0	0	43
2005	11	5	18	0	0	0	0	0	34
2006	11	3	25	0	0	0	0	0	39
2007	23	4	16	0	0	0	1	0	44
計	93	40	322	1	1	0	1	1	459
(%)	(20.3)	(8.7)	(70.2)	(0.2)	(0.2)	(0.0)	(0.2)	(0.2)	

リアのHBV遺伝子型分布は、Aタイプ1.7%、Bタイプ12%、Cタイプ85%と報告している。一方、国立病院機構の急性肝炎調査研究班報告(国立病院機構共同研究：本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型B型肝炎(genotypeA)肝炎とE型肝炎の発生状況に関する研究班、主任研究者 矢野公士)²⁾によると、1991年から2007年のB型急性肝炎登録症例459例中、HBV遺伝子型がAタイプ20.3%、Bタイプ8.7%、Cタイプ70.2%(表1)と報告している。HBVキャリアのHBV遺伝子型分布に比較して、急性肝炎例では、明らかにAタイプの頻度が高い。またB型急性

肝炎登録症例での過去17年間のAタイプの頻度の推移に注目すると、Aタイプの頻度は2000年以後増加し、2007年の登録症例に限ると44例中23例(52%)と過半数を占めるまでに至った。Aタイプは、欧米やアフリカのHBVキャリアに広くみられるHBV遺伝子型であり、わが国には本来存在しないタイプである。国立病院機構の急性肝炎調査からは、Aタイプの感染は、近年、諸外国との国際交流が盛んになったことを背景に輸入感染症としてまず関東地域に欧米から持ち込まれ、性交渉の感染経路によって2000年以後、急速にわが国全体に広がったと考えられる。わが

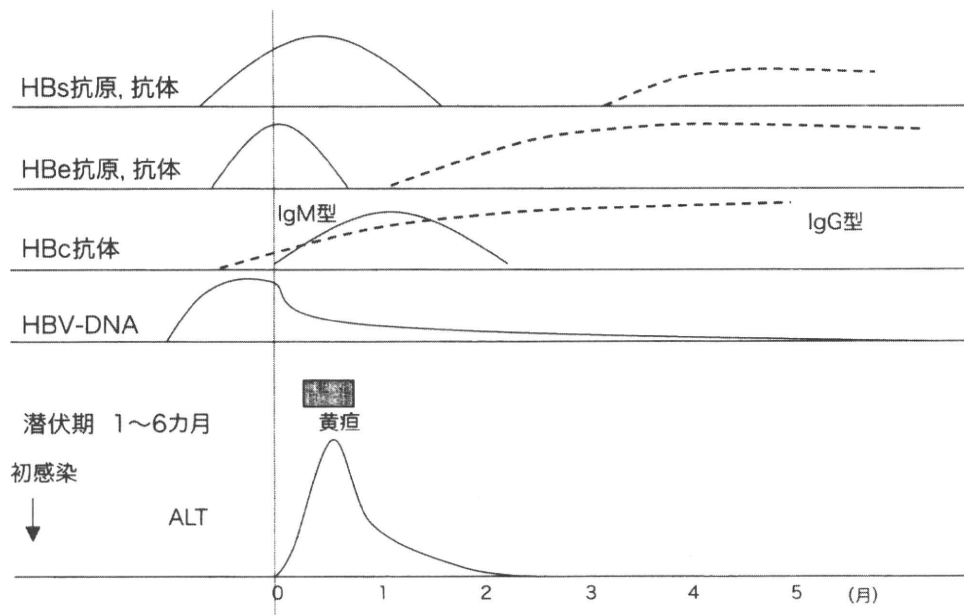


図1 B型急性肝炎の臨床経過

国においてもAタイプのB型急性肝炎例では成人でも10%前後が慢性化するといわれ、欧米での成人感染例での頻度と近似している。今までは1%以下といわれてきたHBV成人初感染例からの慢性化例、HBVキャリア化例は、Aタイプ感染の増加に伴って、今後、わが国でも増加することが危惧されている。

2 B型急性肝炎の経過とウイルスマーカー

B型急性肝炎では潜伏期間中にHBs抗原、HBe抗原、HBV-DNAなどが検出される(図1)。肝炎発症前からIgG型HBc抗体は陽性化する。肝炎の発症、ALT (GPT)、AST (GOT)の上昇とともにIgM型HBc抗体が血液中出现し、平均6カ月間持続陽性化する。典型例ではALT (GPT)、AST (GOT)の低下とともに、経過中にHBe抗原が陰性化しHBe抗体陽性となる。HBs抗原の消失の確認はB型急性肝炎のウイルス学的治癒を判定する重要な検査項目であり臨床症状が安定した場合で

も必ず確認を行う。HBs抗原が肝炎発症後6カ月間以上持続陽性の場合には、慢性化と判断する。B型急性肝炎の早期診断にはHBs抗原、IgM型HBc抗体の検出が有用であるが、初診時には、すでにHBs抗原が消失ないしHBs抗体が陽転化(重症型に多い)したB型急性肝炎例も10%前後存在することから、HBs抗原陰性であってもB型急性肝炎は否定できず、B型急性肝炎の診断ではIgM型HBc抗体検査を省略してはいけない。

またIgM型HBc抗体の測定はHBVキャリアの急性発症(抗体価低値)と急性B型肝炎(抗体価高値)との鑑別に有用とされているが鑑別に苦慮する症例も散見され、臨床経過の追跡、総合判断が必要とする場合も少なくない。なおIgM型HBc抗体の測定法は、従来に比して高感度(クリア法)となり、HBVキャリアの急性発症(抗体価低値)と急性B型肝炎(抗体価高値)の鑑別の抗体価はクリア法で10.0である点は認識を新たにすべきであろう(図2)³⁾。またHBV遺伝子のPreCore領域(nt1896) CorePromoter (nt1762,nt1764) の

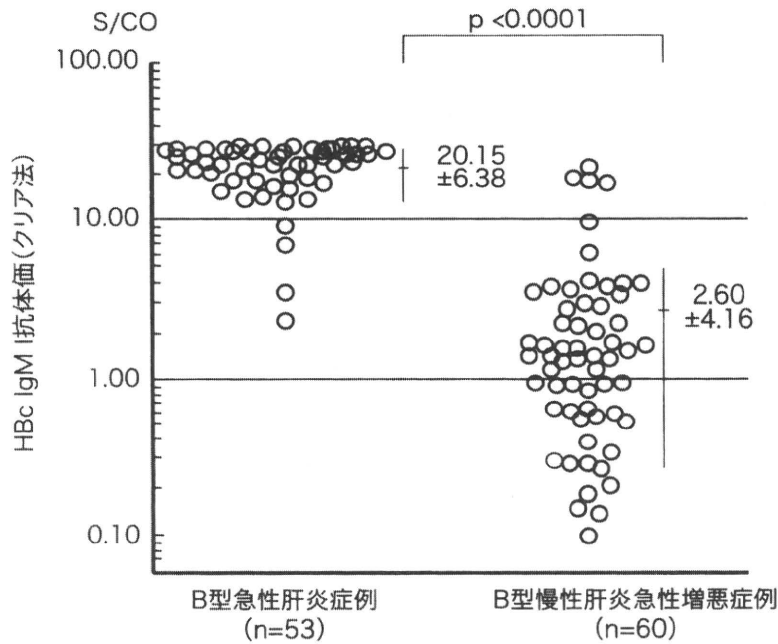


図2 B型急性肝炎症例とB型慢性肝炎急性増悪症例とのIgMHBc抗体価(クリア法での比較)(文献3から引用)

表2 B型急性肝炎症例の各種検査値の時間的推移(文献5から引用)

	発症時	6ヵ月目	12ヵ月目以後
ALT値の正常化	0% (0/19)	100% (18/18)	100% (12/12)
HBs抗原の陽性率	89% (17/19)	0% (0/18)	0% (0/12)
HBs抗体の陽性率	0% (0/19)	78% (14/18)	83% (10/12)
血中HBV DNA陽性率(PCR法)	100% (19/19)	72% (13/18)	33% (4/12)

遺伝子変異は、後述するように重症肝炎劇症化の予知に一般的に用いられるが、HBVキャリアの急性発症では両遺伝子変異例が多いのに対し、急性B型肝炎ではともに野生型が多いことから、これらの遺伝子変異パターンの測定は、その鑑別にも有用である⁴⁾。

血中HBV-DNAは病初期に上昇し発症後すみやかに低下するが、高感度のPCR法を用いると、HBs抗原消失後の回復期(症例によってはHBs抗体出現後)においても高頻度に長期に検出されるが、時間とともに消失していく(表2)⁵⁾。B型急性肝炎治癒症例のうち、HBs抗原陰性化後も微量ながらも1年以

上血中HBV-DNAが検出される例と、早期に血中HBV-DNAが消失した例との比較では、前者においてHBc抗体価が低いという報告⁶⁾があるも、肝炎の治癒という観点では臨床的には特に差を認めていない。B型急性肝炎治癒判定は、血中HBV-DNAの陰性化ではなく従来どおりHBs抗原の陰性化を確認することで十分と考えられる。

1980年から2004年の期間、国立病院機構の急性肝炎調査研究班に登録されたB型急性肝炎の予後調査⁷⁾によると、B型急性肝炎登録症例1,001例中、重症肝炎は43例(4.3%)、劇症肝炎は22例(2.2%)、死亡例は14例

(1.4%)であった。B型急性肝炎の6.5%の例が重症肝炎ないし劇症化し、1.4%が死亡したという頻度である。B型急性肝炎の重症度と、HBV遺伝子のPreCore領域(nt1896)とCorePromoter (nt1762, nt1764)の遺伝子変異の間には密接な関係がみられ、HBV遺伝子型BタイプとCタイプのB型急性肝炎では、これらの領域に変異がある場合には、ない場合に比較して5~6倍、劇症化、重症化しやすいことが明らかとなっており、重症化の予測に用いられるようになってきている²⁾。

3

B型急性肝炎に対する 核酸アナログ投与

B型急性肝炎は、一般的には自然治癒する疾患であり、通常経過例では特別な治療は必要ない。よって特殊治療の介入が必要な病態ないし核酸アナログ投与が必要な状況とは、下記の3つの場合が想定される。

1. 劇症肝炎への進行、肝不全死亡が危惧される場合。
2. 遷延化、慢性化が危惧される場合。
3. 罹病期間の短縮、病像や症状の早期改善を目的とする場合。

1. 重症肝炎、劇症肝炎例に対する核酸アナログ投与

B型重症肝炎、劇症肝炎例に対する核酸アナログ投与は、すでに多くの病院で行われているにもかかわらず、その治療成績に関する報告は限られている。

少数例での報告に関しては、2002年に東京女子医大のToriiら⁸⁾が3例のB型急性肝炎症例に対して半年から1年の期間、ラミブジン150 mg投与を行った経過を報告している。それによると副作用など特に安全性には問題なく投与1カ月以内にすべての検査所見はすみやかに改善するも3例中2例においてHBs

抗体が1年経過しても出現しなかったことに注目して考察している。また2004年、Kondili LAら⁹⁾は、劇症肝炎、重症肝炎、肝炎遷延化例を含む6例にラミブジンを投与し5例が回復したと報告している。

10例以上の治療報告に関しては、2004年にSchmilovitz-Weiss Hら¹⁰⁾は、急性肝炎重症型の基準を満たした15例にラミブジン100 mgを3~6カ月間投与した経過を報告している。15例中2例では肝臓移植となるも残りの13例中では治療に反応して肝機能はすみやかに回復したという。検査を施行できた11例では全例回復期においてHBs抗原の消失(100%)、11例中9例(81%)にHBs抗体の出現を確認したという。彼らはラミブジンの投与時期と治療期間に関して、移植に至った2例では薬剤投与開始時期が6週目と遅過ぎたこと、一方、治療開始時期が早いとラミブジン投与によりウイルス増殖が早期に抑制されHBVに対する免疫反応が十分に誘導されずHBs抗体の産生が抑制されるのではないかと、という点を考察している。また治療期間に関してはラミブジン投与による薬剤耐性の問題を回避するために3~6カ月間に設定としたという。

2006年、Tillmann HLら¹¹⁾は、17例の劇症肝炎、重症肝炎にラミブジン100 mgから150 mgを投与しその経過を報告している。17例中3例は移植に移行するも14例(82.4%)が回復し、この14例は6カ月以内に全例HBs抗原が消失したという。また、対象として設定した過去のラミブジン非投与群の患者生存率が20例中4例(20%)であったのに比して、ラミブジン投与群では82.4%の生存率であり、両群間に有意差(P<0.001)があったと報告している。

2008年、岡山大のMiyakeら¹²⁾は、33例の

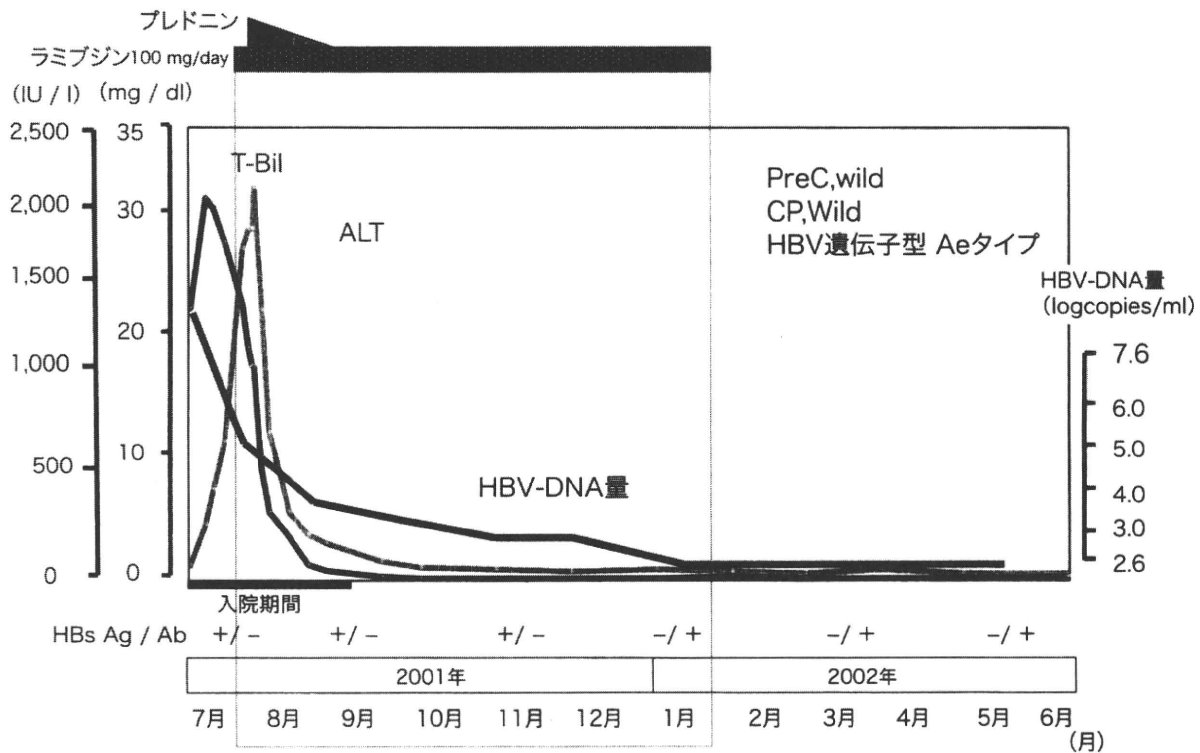


図3 ラミブジン治療を行った28歳男性のB型急性肝炎症例の経過(長崎医療センター症例)

B型劇症肝炎のうち、ラミブジン100~150 mg投与した10例と非投与の23例をレトロスペクティブに解析している。ラミブジン投与群の生存率70%であったのに対し非投与群では26%であり、死亡に関わる因子に関する多変量解析では、1)年齢45歳以上、2) Systemic inflammatory response syndrome 有り、3)ラミブジン治療無し、の3因子が抽出されたと報告している。

重症肝炎、劇症肝炎を対象としたラミブジン投与に関する過去の報告をまとめると、副作用などの問題はなく有効であることを示した報告が多い。重篤な病態である重症肝炎、劇症肝炎を対象としたProspectiveな比較試験は今後も実施し難いことが予想され、現時点でのコンセンサスとして少なくとも重症肝炎の診断基準を満たした場合にはすみやかに核酸アナログによる治療を開始すべきである。

2. 遷延化、慢性化防止のための核酸アナログ投与

遷延化、慢性化防止を目的とした核酸アナログ治療やインターフェロン(IFN)治療の有効性評価に関しては、無治療群との比較試験が必要である。それに関しては過去に2つの成績が報告されている。

B型急性肝炎に対するIFN治療の比較試験は1997年Tassopoulos NCら¹³⁾が100例を対象に実施している。300万単位の α 2bIFNを34例に、1,000万単位の α 2bIFNを33例に、ともに週3回3週間投与を行い、プラセボである33例との比較を行った。IFN投与群では、症状持続期間の短縮、HBs抗体価の高力価が得られるも、遷延化、慢性化防止に関してはIFN治療群、プラセボ群ともに症例がみられず、遷延化、慢性化に対するIFN治療の有効性は示すことができなかったと報告している。

B型急性肝炎に対するラミブジン投与の無作為比較試験に関しては、2007年インドのKumarら¹⁴⁾が報告したものが唯一のものである。彼らはビリルビン値で5 mg/dL以上を示したB型急性肝炎症例を、ラミブジン100 mgを3カ月間した31例の投与群と無治療群40例とでの2群比較を行った。その結果、ラミブジン投与群では、HBV-DNA量の低下が顕著であるも、それ以外の臨床経過、肝炎重症化、HBs抗原の12カ月目陽性者数(ラミブジン投与群2/31, 無治療群3/40)、18カ月の陽性者数(ラミブジン投与群1/31, 無治療群1/40)で差がなかったと報告している。

現時点では、B型急性肝炎の遷延化、慢性化防止の目的としたIFN治療および核酸アナログ投与の有効性は示されていない。

3. 罹病期間の短縮、病像や症状の早期改善を目的とする場合の核酸アナログ投与

罹病期間の短縮、病像や症状の早期改善を目的とする場合の核酸アナログ投与の有効性に関してもKumarら¹⁴⁾の報告からは現時点では明確には証明されていない。

4. B型急性肝炎に対する核酸アナログ投与の適応基準と中止基準に関する考察

現時点でのB型急性肝炎に対する核酸アナログ投与の適応は、通常型のB型急性肝炎では適応がなく劇症肝炎、重症肝炎に限るべきであろう。重症肝炎での投与基準とは、脳症の有無にかかわらずPT40%の値を示さないし示すことが十分予想された場合である。また今までの報告からは、仮にPT値の低下がなくともビリルビン値が10 mg/dL以上の場合には、重症肝炎に準じて核酸アナログを投与してもよいと判断される。

ラミブジンの投与期間に関しては薬剤耐性

の観点からは3カ月から6カ月以内に限定した報告が多いも中止基準に関して明確に言及した報告はない。今までの報告からはHBs抗原が陰性化した時点で中止しても問題となった例はなく、HBs抗原の陰性化後、またできればHBs抗体の陽性確認後に中止することが望ましいと考えられる。

最後に当院で経験した遺伝子型AeタイプのB型急性肝炎症例でビリルビン値が33 mg/dLを示した例の経過を示す(図3)。ラミブジンとステロイドの治療開始後、肝機能はすみやかに改善し、HBs抗原陰性、HBs抗体陽性確認後にラミブジンを中止するも再燃なく治癒した症例である。

文 献

- 1) Orito E, Ichida T, Sakugawa H et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34 : 590-594, 2001
- 2) (国立病院機構共同臨床研究) 本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型B型肝炎(genotype A)肝炎とE型肝炎の発生状況に関する研究, 平成19年度報告書(主任研究者: 矢野公士)
- 3) 中尾留美子, 八橋 弘, 明時正志, 他 : B型急性肝炎とHBVキャリア急性増悪のCLIA法IgM-HBc抗体価による判別, *肝臓* 47 : 279-282, 2006
- 4) Kusumoto K, Yatsushashi H, Nakao R et al : Detection of HBV core promoter and precore mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 23 : 790-793, 2008
- 5) Lin ZM, Yatsushashi H, Daikoku M et al : Hepatitis B virus of genotype C persistence after recovery from acute hepatitis B virus infection in Japan. *Hepatol Res* 25 : 244-253, 2003
- 6) Akahane Y, Okada S, Sakamoto M et al : Persistence of hepatitis B viremia after recovery from acute hepatitis B: correlation between anti-HBc titer and HBV DNA in serum. *Hepatol Res* 24 : 8, 2002
- 7) 矢野公士, 八橋 弘 : 高齢者急性肝炎, 劇症肝

炎の実態と対策, 肝胆膵 53 : 95-100, 2006

- 8) Torii N, Hasegawa K, Ogawa M et al : Effectiveness and long-term outcome of lamivudine therapy for acute hepatitis B. *Hepatol Res* 24 : 34, 2002
- 9) Kondili LA, Osman H, Mutimer D : The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases) . *J Viral Hepat* 11 : 427-431, 2004
- 10) Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E et al : Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *Liver Int* 24 : 547-551, 2004
- 11) Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L et al : Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 13 : 256-263, 2006
- 12) Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A et al : Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 47 : 1293-1299, 2008
- 13) Tassopoulos NC, Koutelou MG, Polychronaki H : Paraloglou-Ioannides M Hadziyannis, SJ. Recombinant interferon-alpha therapy for acute hepatitis B: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Viral Hepat* 4 : 387-394, 1997
- 14) Kumar M, Satapathy S, Monga R et al : A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 45 : 97-101, 2007

*

*

*

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 YATSUNAMI

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。



Key word : 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 $y=f(x)=\sum_{i=1} w_i * \exp \{ (x-c) ** 2 / 2\sigma ** 2 \}$

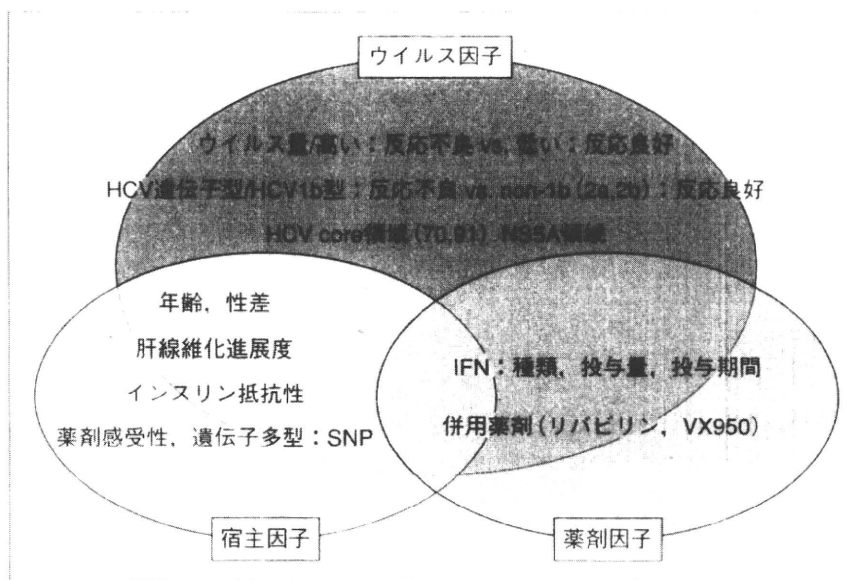


図 1 C型肝炎のIFN治療効果に影響を及ぼす因子

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だすという観点からは仮説を必要とせず網羅的で、情報過多の現在社会に合致したあらたな情報解析手法である¹²⁾。

● 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

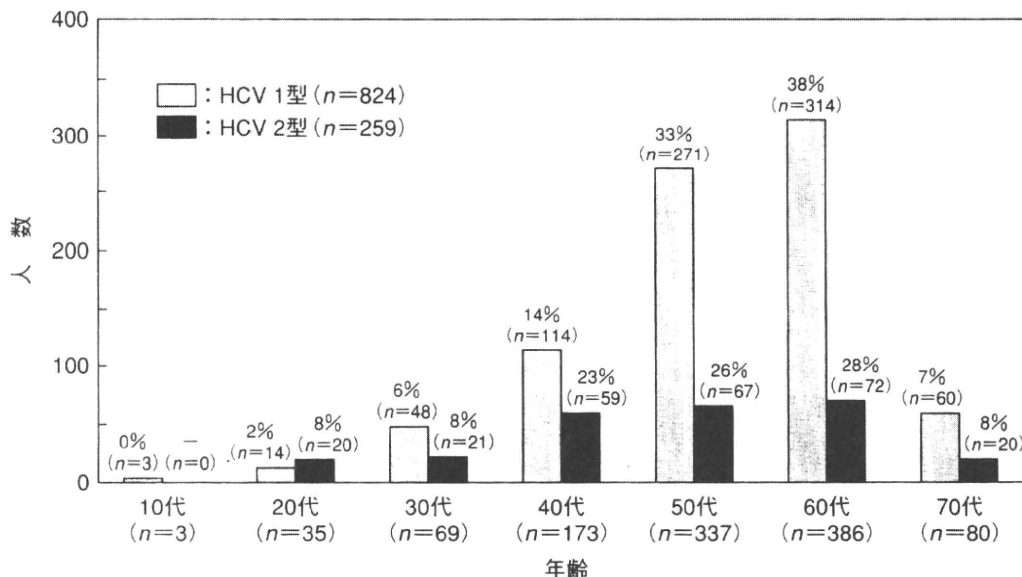


図 2 PegIFNα2b/RBV治療例の年齢分布(HCV型別)

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%).

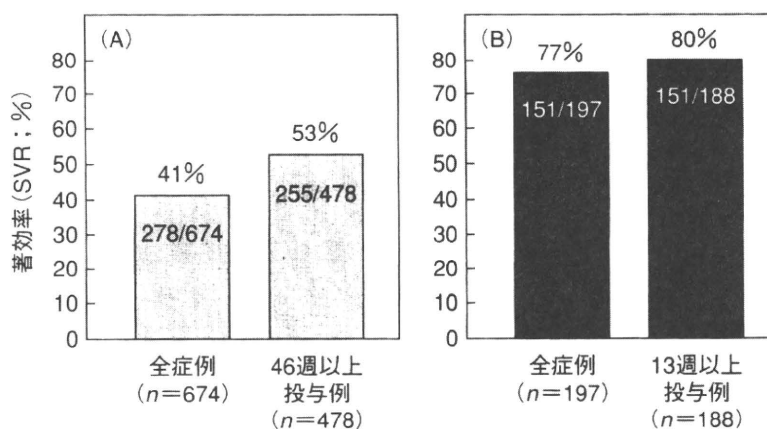


図 3 HCV型別PegIFNα2b/RBV治療成績, 著効(SVR)率

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.

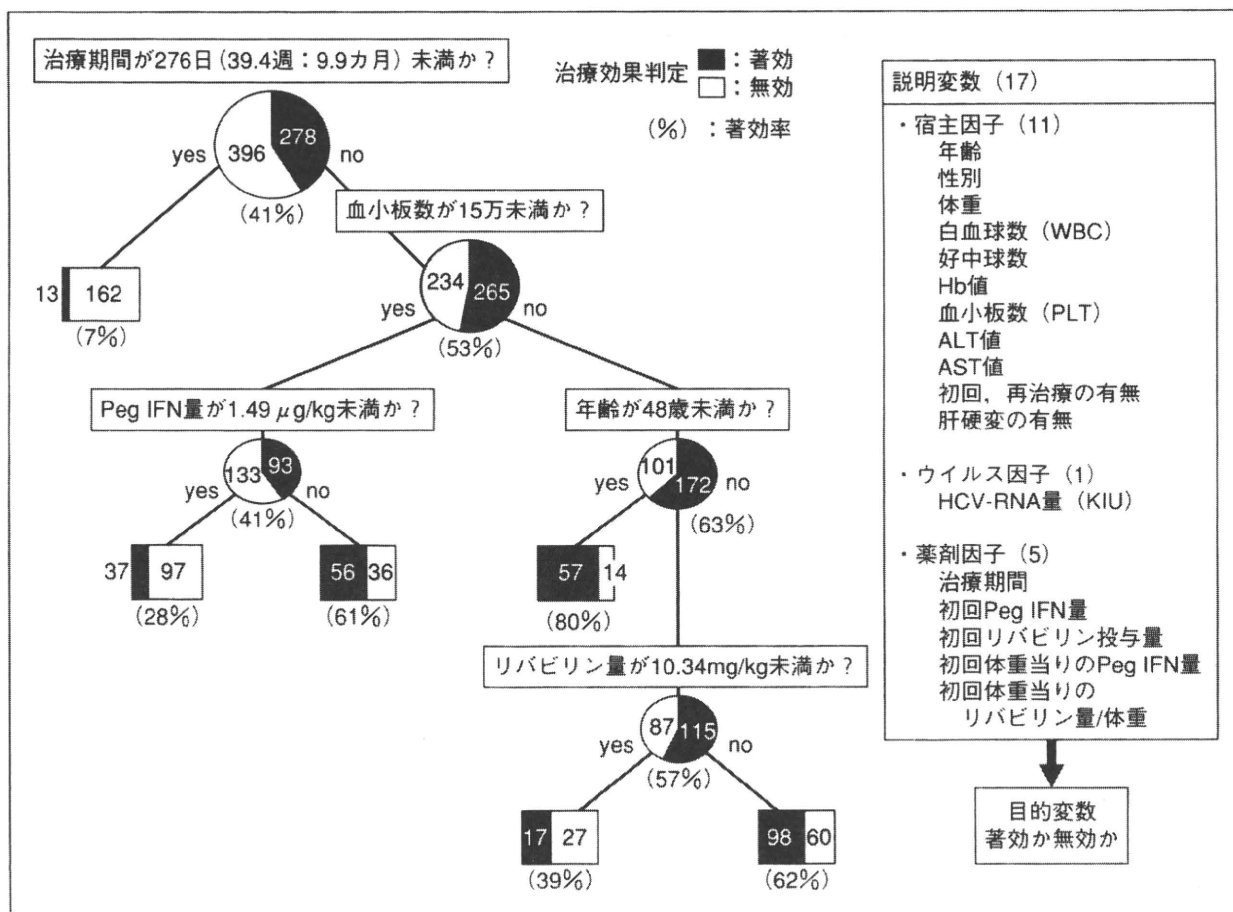


図4 HCV1b型高ウイルス例に対するPegIFN α 2b/RBV併用療法治療を行った674例での治療効果に関するデータマイニング解析(決定木法)

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の国立病院機構肝疾患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率が求められる

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

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のようなになる(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		女性	
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、検討が今はじ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.

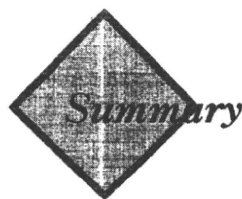
* * *

特集・C型肝炎 難治例の治療をどう行うか—治療効果の向上を目指して—

C型肝炎治療の基本と実際

抗ウイルス療法—その効果と進め方

八橋 弘*



C型肝炎の抗ウイルス治療の基本薬剤はインターフェロン (IFN) であり、従来型 IFN と血中濃度が1週間以上持続するペグインターフェロン (Peg-IFN) の2種類がある。一方、IFN 治療効果をも高める内服の抗ウイルス剤としてリバビリンがあり、難治例である HCV 1 型高ウイルス症例や HCV 2 型高ウイルス症例では、PegIFN とリバビリンの併用療法が主流となっている。

Key Words

C型肝炎/IFN 治療/リバビリン/ペグインターフェロン

はじめに

本項では、C型肝炎インターフェロン (IFN) 治療に関する基本事項について概説する。

各種治療薬剤

1. 従来型 IFN

C型肝炎慢性肝炎の治療に用いる従来型 IFN は α IFN と β IFN の2種類に大別される。 α IFN は筋肉内投与で2週間連日その後週3回の間歇投与22週間の24週間投与、 β IFN は点滴ないし静注で6~8週間の連日投与法ないし週3回の間歇投与法が、標準的な投与法である。

従来型 IFN 単独24週間投与法の著効率は、HCV 感染者全体の約30%と低率である。よって抗ウイルス効果が強いペグインターフェロン/リバビリン (PegIFN/RBV) 併用療法がC型肝炎慢性肝炎の標準的治療法となった現在、従来型 IFN 単独治療法の適応は、低ウイルス群やセログループ2 (HCV 2a, HCV 2b) に限定される。これらの対象者では、従来型 IFN 単独治療法でも50~70%において著効が期待できる。一方、HCV 1b 型高ウイルス群は IFN 難治例であり、従来型 IFN 単独治療法での著効率は10%未満であることから PegIFN/RBV 併用療法が第一選択となる。なお β IFN と天然型 α IFN は、ウイルスの型、量での制限はあるも C 型代償性肝硬変症例に対して一部保険適用となっている。

*長崎医療センター臨床研究センター治療研究部長

2. リバビリン (RBV)

リバビリン (RBV) は核酸誘導体で、1970年頃から黄熱病やデング熱などの内服の抗ウイルス剤として使用されてきたが、1990年頃からC型肝炎の治療に試みられるようになった。単剤ではALT値の改善効果のみでウイルス排除効果はみられないが、IFNとの併用により著明な抗ウイルス効果、排除効果を示すことが明らかとなっている。現在、RBV製剤としては、レベトール®とコペガス®の2種類がある。成分は同じだが、前者はカプセルで後者は錠剤であり、また前者はPegIFN- α 2b (ペグイントロン®) と後者はPegIFN- α 2a (ペガシス®) と併用することが定められている。

RBVの主な副作用は、貧血と消化器症状(食欲不振、口内炎)であり、症例によっては、ヘモグロビン値で6~8 g/dLの低下をきたす場合がある。概して60歳以上の例で貧血の副作用が強く出現することから、高齢者でのRBVとの併用療法の適応は慎重に考えるべきである。またRBVは催奇形性を示すことが明らかとなっており、生殖可能な治療対象者では治療中、治療終了6ヵ月間、本人以外にパートナーも完全に避妊処置を行う必要がある。

3. ペグインターフェロン (PegIFN)

IFNの遊離アミノ基にメトキシポリエチレングリコールを結合されたものがペグインターフェロン (PegIFN) である。40 KDの分岐メトキシポリエチレングリコール1分子を共有結合させたPegIFN- α 2a (ペガシス®) と12 KDの単鎖メトキシポリエチレングリコールを1:1でウレタン結合させたPegIFN- α 2b (ペグイントロン®) の2種類がある(図1)。メトキシポリエチレングリコー

ルによって高分子化されたIFNは、投与皮下組織からの血中移行性を低下させることで、血中濃度が持続し、従来のIFNと比較して半減期が10倍以上に延長する。週1回の投与でIFN血中濃度、抗ウイルス効果が持続する(図1)。

PegIFNの単独投与は、PegIFN- α 2a (ペガシス®)が2003年12月に保険診療で承認された。ペガシス®は180 μ g と90 μ g の2種類があり、通常は180 μ g で治療を開始し、血球数減少がみられた場合には表1の減量基準にしたがって90 μ g に調整する。

ペガシス®単独投与は週1回48本、48週間投与が基本であり、従来型のIFNと比較して抗ウイルス効果は良く、HCV 1b型高ウイルス群を除くと70~80%の著効率であることから、低ウイルス群やHCV 2型の例でRBVが適さない例に用いられている。注意事項としては、ペガシス®の単独投与例、ペガシス®/コペガス®併用投与例ともに、治療中の急激な血小板数の減少が稀ながら報告されている。よって治療期間中は、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。

ペグインターフェロン/リバビリン (PegIFN/RBV)併用療法の実際

現在、C型慢性肝炎治療の主流は、週1回の投与で抗ウイルス活性が持続するPegIFNと内服の抗ウイルス剤であるRBVを併用するPegIFN/RBV併用療法が主流となっている。いわゆるIFN難治例と言われるHCV 1b型高ウイルス群に対する治療成績は、従来型のIFNの24週間投与では10%に満たない著効率(ウイルス駆除率)であったが、PegIFN/RBV併用療法48週間投与での著効率は50~60%にまで上昇している。現在、