

平成 22 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

予定期間：H20年度からH22年度まで

研究代表者：泉 並木

所属研究機関：武蔵野赤十字病院

所属部局：消化器科

職名：副院長

年次別研究費(交付決定額)：

1年目29,008,000 円 2年目27,851,000 円 3年目 17,851,000 円 計74,710,000 円

I. 研究の意義

- (1) 肝細胞癌の70%以上わが国ではC型肝炎ウイルス持続感染者から発生する。
- (2) インターフェロンなどの抗ウイルス治療によるC型肝炎ウイルス排除により、肝癌による死亡が大幅に減少すると期待される。
- (3) 標準治療のペグインターフェロン・リバビリン併用療法によりウイルスが排除される確率は50%である。今後より有効な新規薬剤が開発中であるが、実際に治療が始まるまでに年間を要する。
- (4) そこで、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、治癒率を個々の症例で示し現在治療すべき症例を選択する根拠となるものを示すことが重要である。
- (5) さらにわが国の肝癌を減らすために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制対策となる。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) わが国で最も患者数が多い遺伝子型1型かつ高HCVRNA量の難治性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、個別化治療アルゴリズムを確立し、全国の拠点病院を中心に配布して各地域での治療を推進する。
- (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を全国に配布して治療を受ける機会を増加させる。
- (3) 個々の症例での治療アルゴリズムと肝発癌アルゴリズムを構築することにより、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。また、インターフェロン治療を受けなかった場合の肝発癌率を個々の症例で予測をして治療を受ける機会を増やす。全国でC型慢性肝炎に対する標準治療を推進し、治療均てん化につながる。

III. 3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。3年目にこれを検証した。
- (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 (Kurosaki M et al. J Gastroenterol 2010 in press)。

(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 (J Med Virol 2010 in press)。

(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。

(6) 発癌高リスク症例を同定するアルゴリズムを構築した。個々の症例毎の 5 年間の肝発癌リスクが判定できるため、科学的根拠に基づくインフォームドコンセントが得られ、治療を受ける機会が増加する。

(7) 新規治療薬が臨床の現場に登場することが予想されるが、ウイルスが排除されやすい例についてデータマイニングを用いて解析し、肝発癌リスクと合わせて現時点で治療すべき症例を選択し、臨床現場での活用を促進したい。

▪ 研究分担者 (坂本直哉、柿沼晴)

(1) 東京医科歯科大学および関連施設で Peg-IFN 治療を導入した 500 例以上の症例を解析した。その結果、ISDR 変異数が治療効果予測因子として重要であることを報告した (J Gastroenterol, 2010)。

(2) 名古屋大・田中教授との共同研究により、IL28B 領域遺伝子多型が治療難治性と関連すること (Nature Genetics, 2009)、IL28B 領域の遺伝子多型は ISDR 変異と独立し、コア変異とは相関することが判明した。

(3) ITPA 領域の遺伝子多型がリバビリンによる副作用の重篤度と関連すること (Hepatology Res, in press) を報告した。

▪ 研究分担者 (松浦健太郎)

(1) PEG-IFN/RBV 併用療法において、2 種類の新規高感度 HCV RNA 定量法を用いることにより、従来法に比べ治療効果予測の向上を認めた。同治療下において HCV Core 領域 70 番目の R から治療抵抗株である Q への selection が認められた。

(2) IFN 治療反応性に関連する IL28B 遺伝子多型が発癌と関連するかについて検討したが、直接的な関連はみとめなかった。

▪ 研究分担者 (岩崎学)

(1) 統計的データ解析およびデータマイニングに関する専門知識の提供による治療方針づくりを行い、専門家向け及び一般医家向けの分かりやすい治療方針を得ることができた。

(2) 集積された医療データに触発された新たな統計的方法論の開発、の 2 面によりかかわってきている。特に大量の医療データの解析の新しい方法論を学会発表し、現在論文執筆中である。

▪ 研究分担者 (平松直樹)

(1) 大阪大学を含む当研究班の 6 施設にて Peg-IFN/Ribavirin 併用療法を施行した Genotype1 型高ウイルス量 C 型肝炎 1501 例を対象とし、データマイニング手法を用いて、同療法における治療中の高度貧血 (Hb8.5g/dl 未満)、高度血小板減少 (5 万/ μ l 未満) ならびに高度好中球減少 (500/ μ l 未満) の予測アルゴリズムを構築した。

▪ 研究分担者 (田守昭博)

(1) PEG-IFN α 2b・RBV 治療無効再燃対して PEG-IFN α 2a・RBV 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た。

(2) セロ 2 型慢性 C 型肝炎例に対する PEG-IFN α 2b・RBV 治療による response guided therapy の治療成績を評価した。

▪ 研究分担者 (鈴木義之)

(1) 初年度は高齢者や副作用脱落例を中心に標準治療への抵抗例の著効率をいかにして引き上げるかを目標として報告した。2 年目は、治療効果の高い低ウイルス量の症例に焦点を当て、特に高齢者について有用な治療法 (β IFN を用いた) を報告した。3 年目は高齢者をいかにして発癌から回避させるかについての治療介入をまとめ、より有効で効率的な囲い込みの方法を提案した。

▪ 研究分担者 (坂本穰)

(1) 1b 型の C 型肝炎に対する PEG-IFN+RBV 療法の治療効果予測に、HCV の遺伝子変異と宿主ゲノム変異が重要であることを明

らかにした。

(2) とくに 1b 型においては、HCV の NS5A 領域内の ISDR や IRRDR のアミノ酸変異数と宿主ゲノム内の IL28B 近傍の SNPs 変異がそれぞれ独立に治療効果を規定することを明らかにした。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 発癌高リスク症例を同定するアルゴリズムを構築したものを普及、啓発する。
- (2) 新規治療薬が登場することが予想されるため、現在治療すべき症例を同定し各地域において肝癌撲滅対策を推進する。
- (3) 宿主側の IL28B 遺伝子多型によって治療反応性が異なり、ITPA 遺伝子多型によって貧血になりやすい例を同定できるため、これらを取り入れたマイニング解析によって適切な症例選択と治療法を選べるような臨床的指標を提示していくことが必要である。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) データマイニングによって作成された指標を用いて、実際の臨床現場で個別に効果予測や肝発癌リスクを科学的根拠に基づいて判断し、患者に説明することが可能になり、治療の均てん化に寄与する。
- (2) 副作用予測アルゴリズムにより、安全性向上に寄与し、適切な治療を施行できる。
- (3) 発癌予測アルゴリズムと治癒予測アルゴリズムの両者を用いることによって、現在治療すべき症例を的確に把握するための指標となる。
- (4) ペグインターフェロンとリバビリン併用による治療効果予測と、肝発癌予測のアルゴリズムを各患者への科学的根拠に基づく説明の資料となるパンフレットとして作成し、各県の拠点病院に配布し治療推進に役立てることを目指した。
- (5) 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)

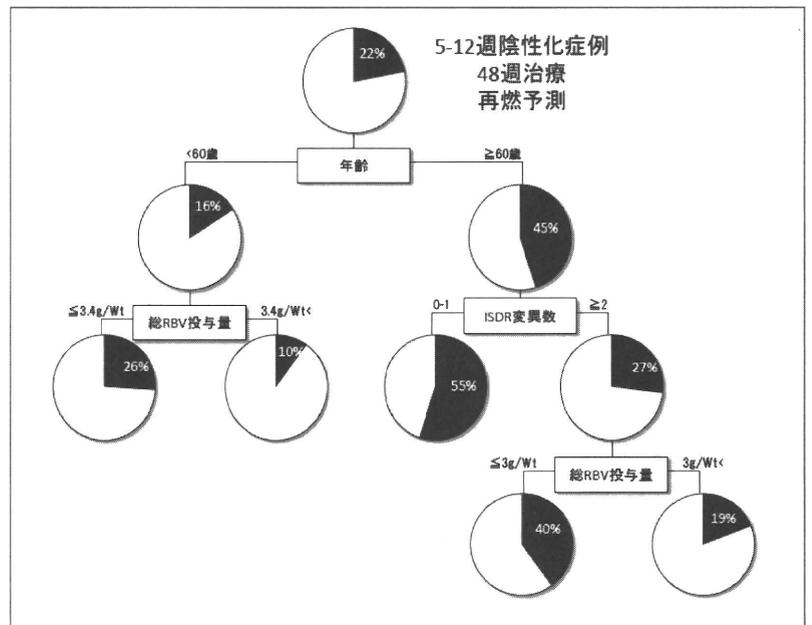
- (1) Pretreatment Prediction of Response to Peginterferon Plus Ribavirin Therapy in Chronic Hepatitis C: Classification and Regression Tree Analysis. Masayuki Kurosaki, Naoya Sakamoto, Manabu Iwasaki, Minoru Sakamoto, Yoshiyuki Suzuki, Naoki Hiramatsu, Fuminaka Sugauchi, Namiki Izumi.(J Gastroenterol 2010 in press)
- (2) 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.(J Med Virol 2011 in press)
- (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 Umeda¹, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Kaoru Tsuchiya, Hiroyuki Nakanishi, Hiroki Ikeda, Jun Itakura Yuka, Takahashi, Yasuhiro Asahina, Nobuyuki Enomoto, Namiki Izumi Hepatology Research 2010;40:251-60.

知的財産権の取得及び申請 なし

ガイドライン作成 なし

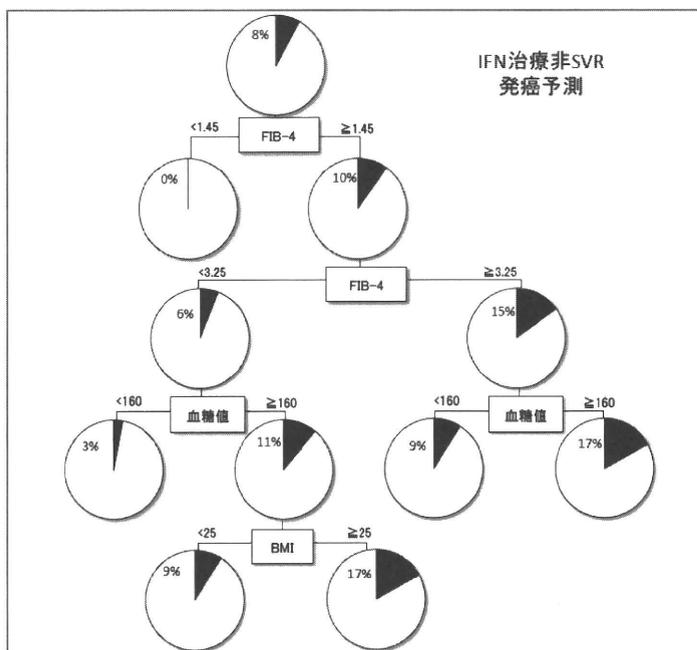
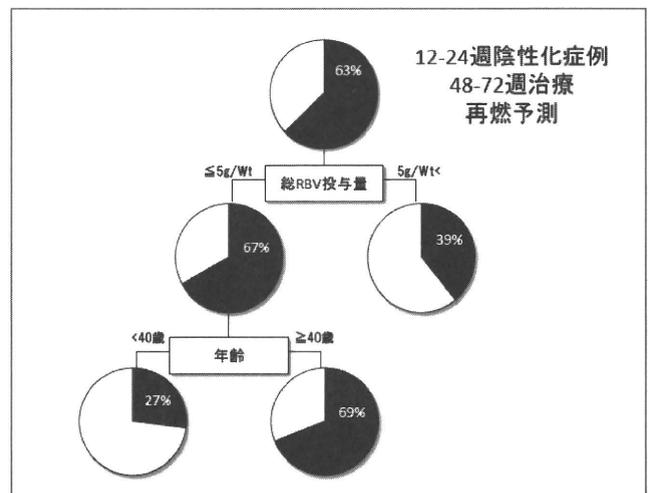
Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

- 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モデル（Journal of Gastroenterology, in press）、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モデル（Journal of Medical Virology, in press）を作成した。



- HCV陰性化時期別に、治療終了後の再燃を予測するアルゴリズムを構築した。治療開始後5-12週でHCV RNAが陰性化した症例の中でも、60歳以上でISDR変異0-1の症例は再燃率が55%と高率であり、48週以上の延長治療が必要であることを示した。その他の症例では十分な総RBV量を確保することで再燃を抑えることが可能であり、60歳未満では体重当たり3.4g以上、60歳以上のISDR変異型では体重当たり3g以上を確保することが目標となる。

- 12週以降でHCV RNAが陰性化した場合には、一般的には72週間の延長治療を行うことが推奨されるが、本解析により一律に治療期間を設定するのではなく、体重当たり5g以上の総RBV量を確保することを目標とすべきであることを示した。



インターフェロン治療が無効であった症例における発癌リスクを判定するアルゴリズムを構築した。一般検査のみで簡単に算出できる非侵襲的肝線維化スコアであるFIB-4を組み込むことにより、5年以内の発癌リスクがない(0%)症例から、発癌リスクが高い(9-17%)の症例を同定することができた。血糖値、肥満への治療介入により発癌リスクが減少する可能性を示した。

●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・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

※本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1. **Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsunashi H, Izumi N**: Pretreatment Prediction of response to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol* 2010 Sep 10.
2. **Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Izumi N**. Impact of ISDR and Core sequence of HCV on Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Classification and Regression Tree Analysis. *J Med Virol* 2011 (in press).
3. **Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Asahina Y, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Watanabe M, Sakai A, Honda M, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M**: Pretreatment Prediction of Response to Pegylated-Interferon Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C using Genetic Polymorphism in IL28B and Viral Factors. *J Hepatol* (2010 in press).
4. **Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N**. A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis. *Hepatol Res* 2010;40:251-60.
5. **Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M**. Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res*. 2010 Apr;40:347-68.
6. **Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M**. Predictors of virological response to combination therapy with pegylated interferon (PEG-IFN) plus ribavirin (RBV) including virus and host factors. *Hepatitis Reserch and Treatment* 2011 in press.
7. **Izumi N**. Diagnosis and treatment algorithm of the Japanese society of Hepatology: a consensus-based practice guideline. *Oncology* 2010;78:78-86.

8. Izumi N. Recent advances in radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 in press.
9. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52:518-27.
10. Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy. *Hepatol Res* 2010;40:870-7.
11. Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M. Management of hepatitis B: consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res* 2010 in press.
12. Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The study group for the standardization of treatment of viral hepatitis including cirrhosis, ministry of health, labor and welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res*. 2010;40:8-13.
13. Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M; PERFECT study group. Prolonged treatment with pegylated interferon alpha2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:135-44.
14. Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, Izumi N, Enomoto N. Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model. *Biosystems* 2010;99:70-8.
 - 研究分担者(坂本直哉、柿沼晴)
15. Takizawa H, Nishimura S, Takayama N, Oda A, Nishikii H, Morita Y, Kakinuma S, Yamazaki S, Okamura S, Tamura N, Goto S, Sawaguchi A, Manabe I, Takatsu K, Nakauchi H, Takaki S, Eto K. Lnk/Sh2b3 regulates integrin α IIb β 3 outside-in signaling in platelets leading to stabilization of developing thrombus *in vivo*. *J Clin Invest* 120:179-190, 2010.
16. Mishima K, Sakamoto N, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tuchiya K, Imamura M, Chayama K, Wakita T, Watanabe M. Cell culture and in-vivo analyses of plaque-derived cytopathic hepatitis C virus mutants. *Virology*405: 361-369, 2010.
17. Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon-alfa and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 40: 1063-1071 2010.
18. Nakagawa M, Sakamoto N, Ueyama M, Mogushi K, Nagaie S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M. Mutations in the interferon sensitivity determining region and virological response to

combination therapy with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection. *J Gastroenterol* 45: 656-665, 2010.

▪ 研究分担者(松浦健太郎)

1. Akkarathamrongsin S, Sugiyama M, Matsuura K, Kurbanov F, Poovorawan Y, Tanaka Y, Mizokami M. High sensitivity assay using serum sample for IL28B genotyping to predict treatment response in chronic hepatitis C patients. *Hepato Res*. 2010 Oct;40(10):956-62.
2. Kurbanov F, Tanaka Y, Matsuura K, Sugauchi F, Elkady A, Khan A, Izumi Hasegawa I, Ohno T, Tokuda H, and Mizokami M. Positive selection of Core 70Q variant genotype 1b hepatitis C virus strains by pegylated interferon and ribavirin. *J Infect Dis*. 2010 Jun 1;201(11):1663-71.
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, 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.

▪ 研究分担者(岩崎学)

1. Togo, K. and Iwasaki, M. Sample size re-estimation for survival data in clinical trials with an adaptive design. *Pharmaceutical Statistics*, Online 28 Oct. 2010.
2. Furukawa, Y., Iwasaki, M. and Tanaka, A. A practical method for determining minimum detectable values in pulse-counting measurements. *Analytical Sciences*, 2010;26, 259-265.

▪ 研究分担者(平松直樹)

1. Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hohsui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. *J Viral Hepat*. 2010;17(5):336-344.
2. Hiramatsu N-Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat*. 2009;16:586-94.
3. Oze T-Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Peginterferon alfa-2b affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat*. 2009;16:578-85.

▪ 研究分担者(鈴木義之)

1. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis

C patients. Am J Med. 2010;123:951-956.

5. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. Hepatology. 2010;52:421-9.

▪ 研究分担者(田守昭博)

(2) Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2010 in press.

▪ 研究分担者(坂本穰)

- (1) 三浦美香、坂本穰、榎本信幸. 最新の検査と臨床 肝炎ウイルスの遺伝子解析－病態・治療効果との関連－ C型肝炎ウイルス (HCV). Medical Practice 27 (1) 65-68. 2010
- (2) 坂本穰、榎本信幸. ウイルス遺伝子から見たC型肝炎治療、Vita 27(2). 32-38, 2010
- (3) 坂本穰、榎本信幸. 慢性肝炎の治療 (C型)、今日の消化器疾患治療指針第3版 (幕内雅敏、菅野健太郎、工藤正俊編)、医学書院、東京 585-588, 2010
- (4) 坂本穰、榎本信幸. 遺伝子変異とAdherenceからみたpeg-IFN+RBV療法無効例の対策、消化器内科 50(6): 575-580, 2010
- (5) 坂本穰、榎本信幸. 肝臓領域における検査法の進歩と臨床応用、日本内科学会雑誌 99: 1959-1964、2010
- (6) 坂本穰、榎本信幸. HCVゲノム解析からみた治療方針、最新医学 65 (9)、1892-1900, 2010

▪ **平成 23 年度肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況**

応募していない。

「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 成蹊大学 理工学部情報科学科
黒崎 雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科
柿沼 晴 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
坂本 稔 山梨大学 大学院医学工学総合研究部
鈴木 義之 虎ノ門病院 肝臓科
田守 昭博 大阪市立大学 大学院医学研究科
平松 直樹 大阪大学 大学院医学系研究科
松浦 健太郎 名古屋市立大学 大学院医学研究科

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型慢性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型慢性肝炎からの肝癌発生

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

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

C型肝炎における発癌リスクの予測

対象と方法

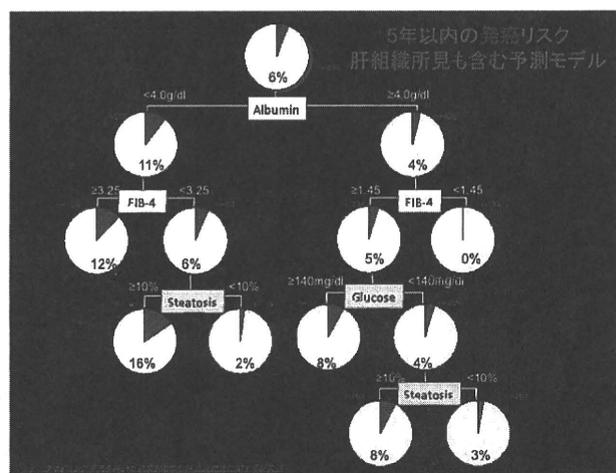
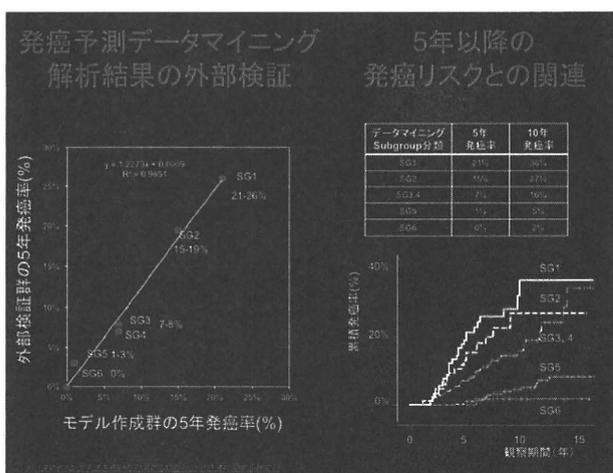
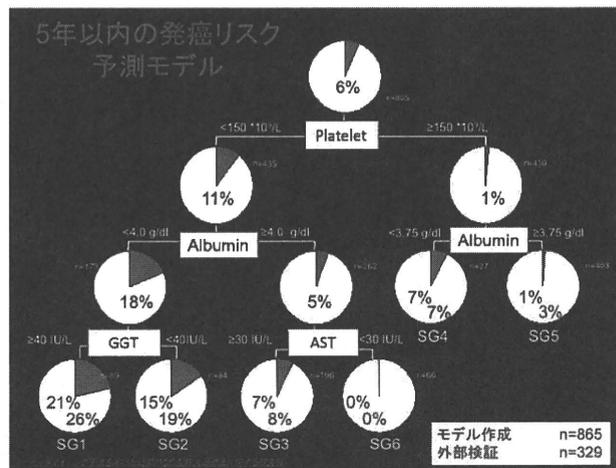
- IFN治療でnon-SVRで、5年以内に発癌、あるいは5年以上観察して発癌がない症例
- 班員施設からデータ収集し、分析用データベースを構築
- 対象症例1194例、5年発癌率7%
- IBM-SPSS Modeler13を用いて、5年以内発癌を予測するdecision-treeモデルを作成
- 武蔵野赤十字病院の症例でモデルを作成し、班員施設の症例で妥当性を検証

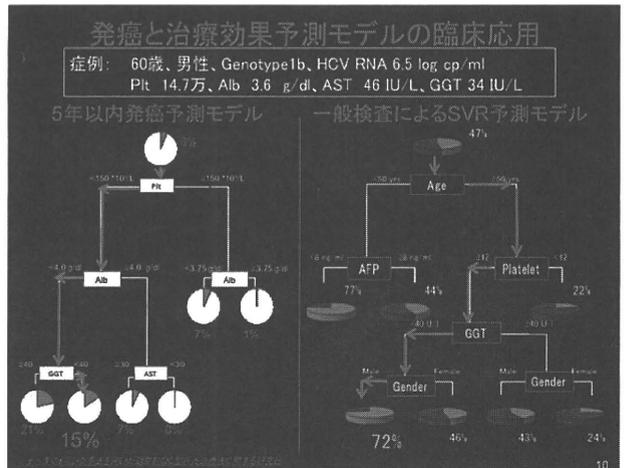
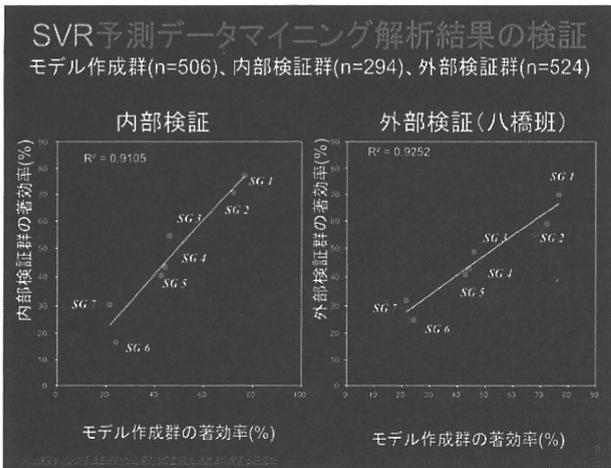
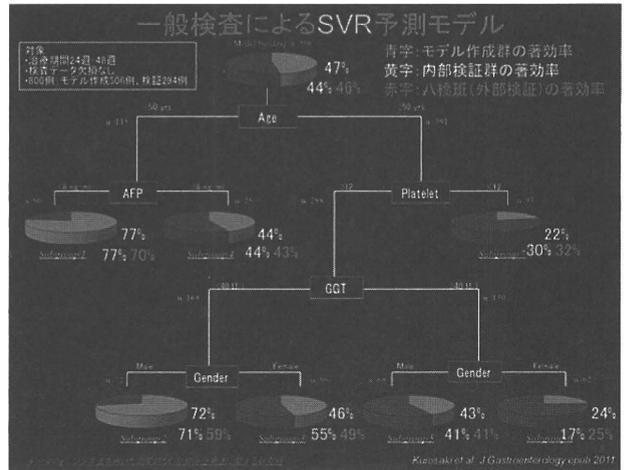
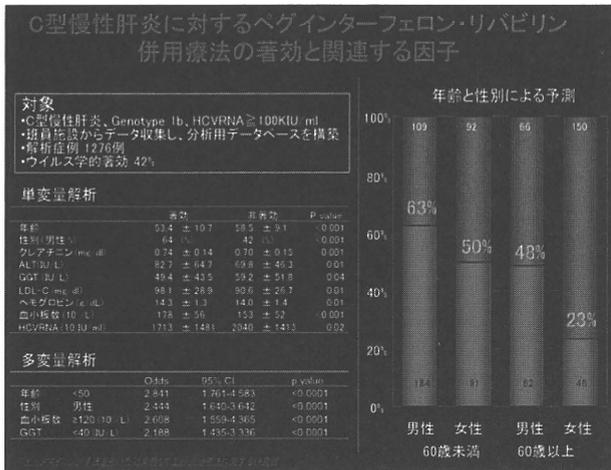
対象症例の臨床背景

	Model derivation (n=865)	External validation (n=329)
Age (years)	57.8 (10.7)	58.7 (9.3)
Gender: M/F	481(56%) / 384(44%)	147(45%) / 182(55%)
BMI (kg/m ²)	23.4 (3.2)	23.2(3.1)
Albumin (g/dL)	4.1 (0.3)	4.0(0.4)
AST (IU/L)	48.1 (25.3)	63.5(42.1)
ALT (IU/L)	49.6 (33.3)	73.8(55.3)
GGT (IU/L)	39.4 (31.6)	59.8(54.0)
Platelets (10 ³ /L)	154.1 (53.0)	150.5(52.0)
Glucose (mg/dl)	111.7 (28.3)	115.9(41.0)
F1-2/F3-4/HA	648(75%) / 217(25%)	224(68%) / 73(22%) / 32(10%)

発癌関連因子 多変量解析

	OR	95% C.I.	P value
Age: >60歳	3.22	1.49-7.14	0.003
Alb: <4.0 g/dl	2.46	1.31-4.58	0.005
血小板数: <15万	4.14	1.81-9.49	0.001
AST: >30 IU/L	9.09	1.23-1000	0.030
GGT: >40 IU/L	1.89	1.02-3.44	0.042

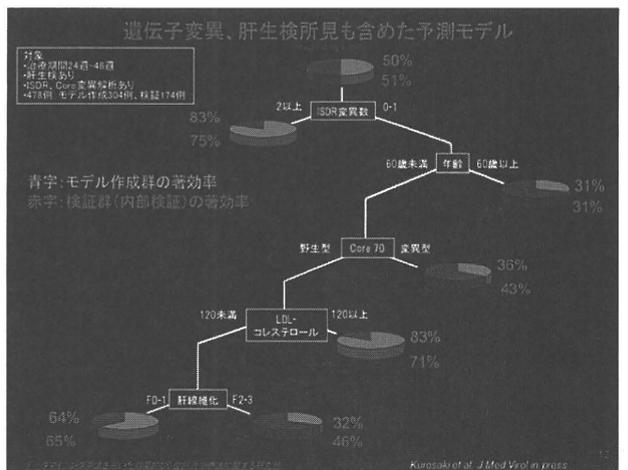


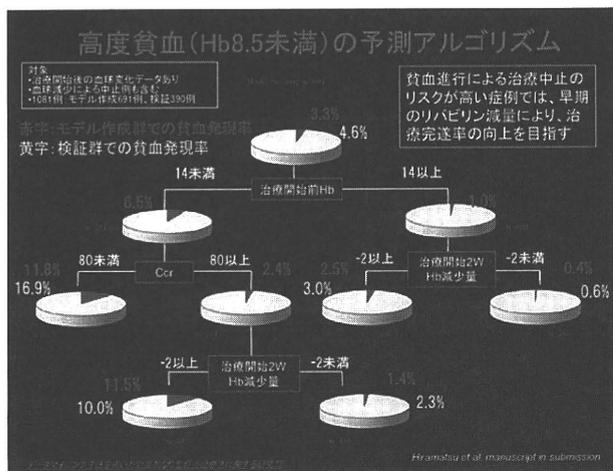
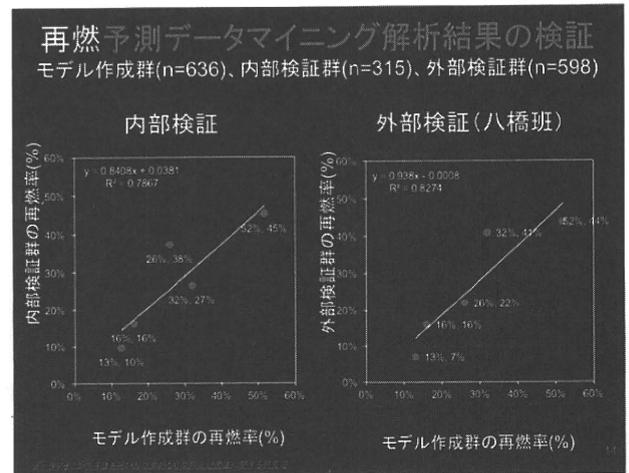
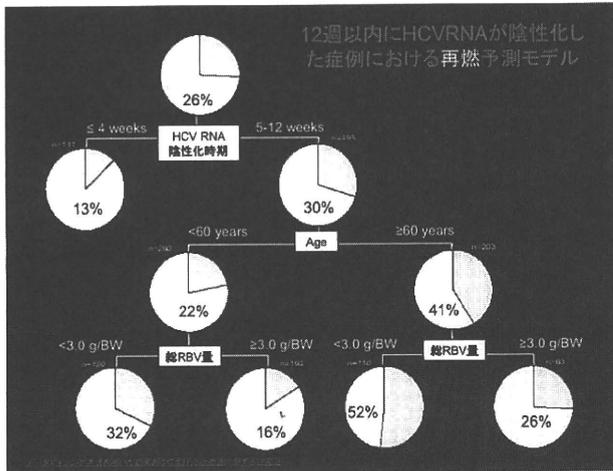


データマイニング解析結果の医療現場への還元

H22年3月
 ・治療効果予測モデルを掲載した冊子を肝疾患診療拠点病院を中心とした全国80施設に配布

H23年2月
 ・治療効果予測モデル、発癌予測モデルを掲載した冊子を全国に配布予定
 ・肝炎情報センターのホームページに掲載予定





- ### 研究班の成果
- 治療効果(SVR)予測モデル: エビデンスに基づく治療適応の検討、治療法の選択
 - 一般血液検査で治療前にSVRを予測
 - Publication: Prediction of Sustained Virological Response prior to Direct-Acting Antiviral Therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. Kikuchi M, Sakamoto N, Nishida M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramoto N, Sugawara N, Sugawara F, Yamashita H, Imai N. J Gastroenterol 2018; 53: 106-114.
 - HCV遺伝子変異、肝生検所見と一般検査で治療前にSVRを予測
 - Sequence in the 5' Noncoding Region, Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Predicts the Probability of Response to Direct-Acting Antiviral Therapy. Kikuchi M, Sakamoto N, Nishida M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramoto N, Sugawara F, Tamori A, Nakagawa M, Imai N. J Med Virol in press.
 - 再燃予測モデル: 治療の最適化、目標薬剤投与量の設定
 - 治療中HCV RNA陽性化 (RVR/cEVRおよびLVR) からの再燃予測
 - Optimizing antiviral treatment based on the prediction of relapse in genotype 1 chronic hepatitis C. Kikuchi M, Sakamoto N, Nishida M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramoto N, Sugawara F, Tamori A, Nakagawa M, Imai N. J Gastroenterol in press.
 - 貧血予測モデル: 貧血による中止を回避し、安全で確実に治療
 - 治療前および治療2週後までの検査データで高度貧血を予測
 - Pre-treatment Prediction of Anemia Progression by Pre-treatment and Early in-treatment Laboratory Data in Genotype 1 Chronic Hepatitis C. Kikuchi M, Sakamoto N, Nishida M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramoto N, Sugawara F, Tamori A, Nakagawa M, Imai N. J Gastroenterol in press.
 - 発癌予測モデル: 発癌を念頭にした治療適応検討、HCCスクリーニング計画の立案
 - 一般血液検査で発癌のリスクを予測
 - Pre-treatment Prediction for the Development of Hepatocellular Carcinoma in Genotype 1 Chronic Hepatitis C. Kikuchi M, Sakamoto N, Nishida M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramoto N, Sugawara F, Tamori A, Nakagawa M, Imai N. J Gastroenterol in press.

平成 22 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予定期間 : H20 年度から H22 年度まで研究代表者 : 八橋 弘所属研究機関 : 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター所属部局 : 臨床研究センター職名 : 治療研究部長

年次別研究費(交付決定額) :

1 年目 46,864,000 円 2 年目 45,864,000 円 3 年目 45,864,000 円 計 138,592,000 円**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、本治療法を提供することが可能となり、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、臨床的治癒 (HBeAg-Ab セロコンバージョン : SC、非活動性キャリアーへの移行) 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。また、本解析によって B 型慢性肝炎例で自然に肝炎が治癒する可能性が高い集団の事前予測、抽出が可能となる

(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。

III. 3 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

2004 年 12 月から 2009 年 3 月の期間、全国国立病院機構 29 施設と国際医療センターで

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、本研究期間内に 1830 例の治療効果判定をおこなった。中断例を入れての全体の著効率は 46% (842/1830)、治療期間 46 週以上例では 58% (754/1301) の著効率であった。Dm 決定木法 (GDI) を用いて、本治療効果に影響を及ぼす因子を重要な順に求めたところ、1. 薬剤因子 (総 RBV 量/体重 < 2.5g/kg、< 3.2 g/kg)、2. 宿主因子 (AFP 値 < 6.65ng/ml)、3. 宿主因子 (年齢 < 53.5 歳、50.5 歳)、4. ウイルス因子 (HCVRNA 量 < 485 KIU/ml) で、これらの因子の組み合わせにより、1830 例の症例は著効率 21.6% から 85.5% の集団に区分された (図 1)。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。副作用による治療中断例の出現頻度に関しては、年齢が強く関与していることを明らかにした。

(2) PegIFN α /RBV 併用療法の治療効果と IL28B SNP に関する Dm 解析

田中靖人教授との共同研究により本研究班登録症例 658 例で IL28B SNP の測定をおこない、この SNP が HCV1 型症例での PegIFN/RBV 併用療法の治療効果を規定する強力な因子 (R.R.: 20.82 倍) であることを確認した。その機序として、この SNP が、HCV 抗ウイルス療法の初期の反応 (Ph1, Ph2)、ウイルス量の減衰に密接に関与していることを明らかにした。

治療中の HCVRNA 量の反応性から判別した IL28B SNP Major homo 型モデル 1250 例と Hetero, Minor Homo 型モデル 175 例で Dm 決定木法 (GDI) を用いて解析をおこない、治療効果に関与する因子と治癒率について夫々のモデルで算出をおこなった。今後、事前に IL28B SNP を測定した上で、治療適応、治療法を選択するテーラーメイド治療法が現実的なものとなる。本決定木は、それに対応した治療アルゴリズムである。(図 2)

(3) 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明らかにした (J Gastroenterol. 2010)。

B 型慢性肝炎 234 例の長期経過から、観察開始 1 年後の HBeAg-Ab の SC には HBeAg 量、肝実質炎、ALT 値が関与することを明らかにし、Dm を用いて 1 年後の SC の確率を算出した。HBe 抗原量 300 s/co 以上と未満と、ALT 値 200 IU/l 以上と未満を組み合わせることで SC 率 6.9%、23.5%、44.2%、60.0% の 4 つの集団に区分されることを明らかにした。

(4) 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。

(5) 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 : GDI と 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。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の手引き-2 つの決定木を正しく使う為に) というテキストを作成した。

・研究分担者

(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報告した。

(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. 今後考えられる新たな課題

(1) B 型慢性肝炎と C 型慢性肝炎の自然経過の相違点を、一般市民は必ずしも理解していない。IFN 治療でウイルス駆除しない限り進行性の経過をたどる C 型慢性肝炎と、自然経過で年率 10% の頻度で SC が発生し、慢性肝炎から非活動性キャリアーに移行する B 型慢性肝炎の違いである。

本研究成果は、B 型慢性肝炎の自然経過において HBe 抗原量 300 s/co 以上と未満と、ALT 値 200 IU/l 以上と未満を組み合わせることで SC 率 6.9%、23.5%、44.2%、60.0% の 4 つの集団に区分されることを明らかにした。

V. 行政施策への貢献の可能性

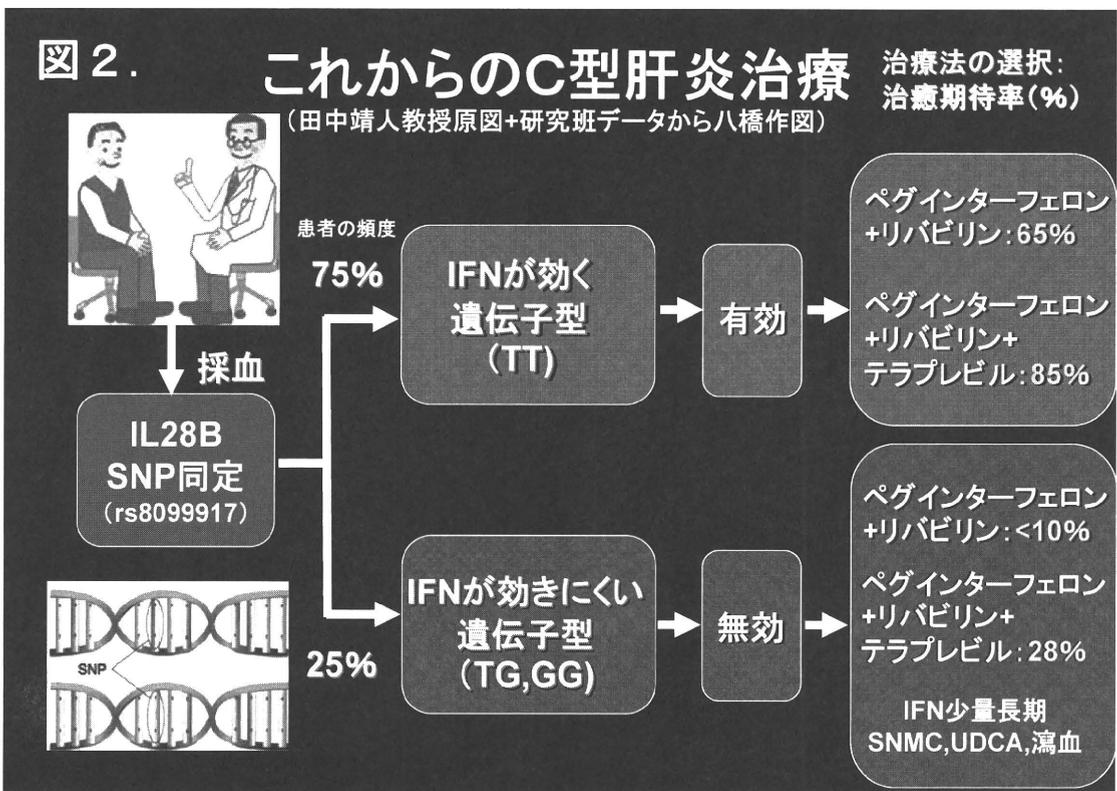
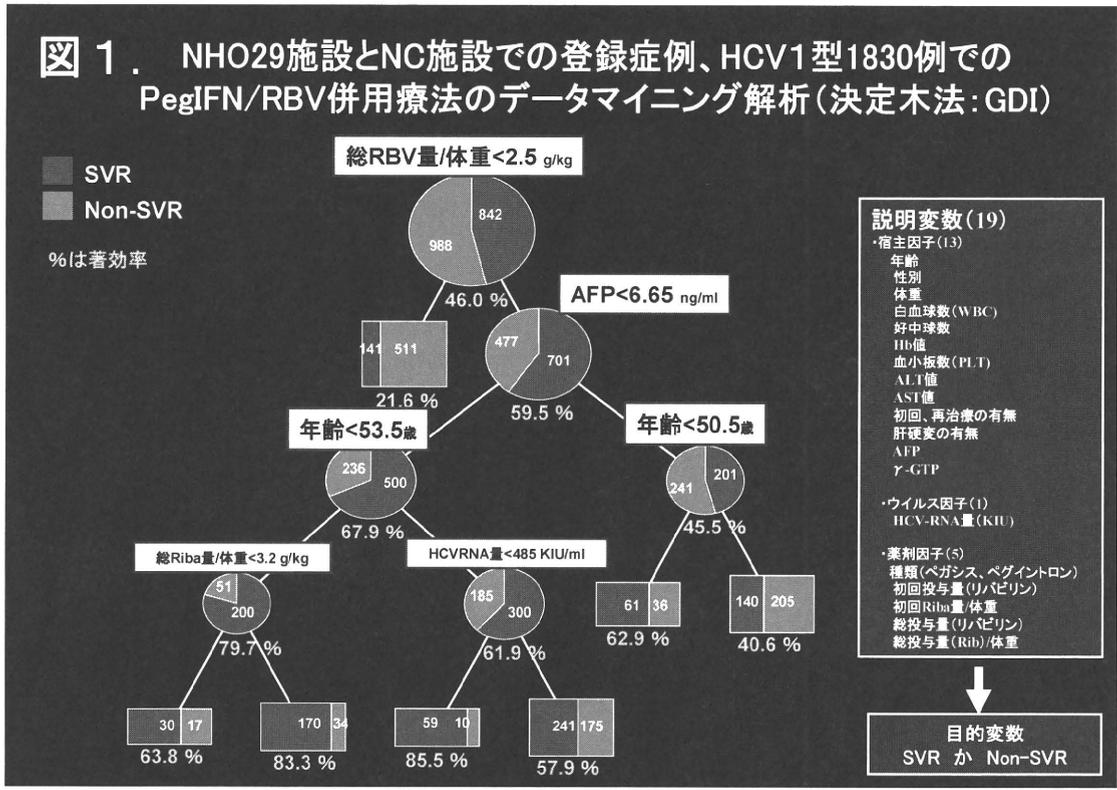
(1) Dm の解析手法の決定木法を用いると、それぞれの因子をアルゴリズムのようにたどることで、肝炎専門外の一般診療医、一般市民も、目的とする情報（治癒期待率、副作用出現率など）を入手することが可能である。複雑な本治療のあり方が、一般市民にも容易に理解されることが期待され、より多くの患者に対しての IFN 治療の促進につながることを期待される。

(2) 主任研究者である八橋は、厚生労働省での 1) 肝炎治療戦略会議の委員、2) 全国肝炎総合対策推進懇談会委員、3) 肝機能障害の評価に関する検討会委員および疾病障害認定会臨時委員、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、報告書作成に携わる 5) 抗 HBs 人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集における B 型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討研究班の主任研究者をおこなっている。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. J Gastroenterol. 2010 Sep 10.
- (2) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2010 Aug 14.
- (3) 八橋 弘. データマイニング解析と治療戦略. Medical Practice 27(1) : 117-8, 2010. 1. 1.
- (4) 八橋 弘. データマイニングを用いた治療効果予測. 医学のあゆみ 229 (1) : 90-96
- (5) 河村佳洋、山内勉、澤田昭、八橋 弘. データマイニング決定木の手引き-2つの決定木を正しく使う為に、製本中。

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等



●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ての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。

2010年、厚生労働科学研究費補助金（抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集におけるB型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討）研究班の主任研究者

・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）

中尾一彦（長崎大学消化器内科、教授）

・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. 肝発癌抑止に関する研究

・これまでの研究実績 八橋 弘 英文論文:101編

- (1) Inamine T, Nakamura M, Kawauchi A, Shirakawa Y, Hashiguchi H, Aiba Y, Taketomi A, Shirabe K, Nakamuta M, Hayashi S, Saoshiro T, Komori A, **Yatsushashi H**, Kondo S, Omagari K, Maehara Y, Ishibashi H, Tsukamoto K; the PBC Study Group in NHOSLJ. A polymorphism in the integrin αV subunit gene affects the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. J Gastroenterol. 2010 Dec 1.
- (2) Taura N, Kawaguchi T, **Yatsushashi H**, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tsubouchi H, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. Med Sci Monit, 2010; 16(12): PH

- (3) Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2010 Nov;40(11):1063-1071
- (4) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsuhashi H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol.* 2010 Sep 10.
- (5) Tateyama M, Yatsuhashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2010 Aug 14.
- (6) Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsuhashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatol Int.* 2010 Jul 8;4(3):594-600.
- (7) Ginya H, Asahina J, Nakao R, Tamada Y, Takahashi M, Yohda M, Yatsuhashi H. Semi-quantitative discrimination of HBV mutants using allele-specific oligonucleotide hybridization with Handy Bio-Strand. *J Biosci Bioeng.* 2010 Jan;109(1):94-100.
- (8) Yano K, Tamada Y, Yatsuhashi H, Komori A, Abiru S, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Ishibashi H; Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology.* 2010;53(1):70-5.
- (9) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, Horie H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsuhashi H, Ito M, Shimoda S, Ishibashi H and PBC Study Group in NHOSLJ. Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC): the HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. *Hepatol Res.* 2010 May;40(5):494-504.
- (10) 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.* 2010;134:217-25.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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.
- (18) 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.
- (19) 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.
- (20) 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.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) 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.
- (24) 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 C2. *J Clin Microbiol*. 2007 Oct;45(10):3191-7.
- (25) 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.
- (26) 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.
- (27) 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.
- (28) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsuhashi 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.
- (29) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi 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.
- (30) Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsuhashi 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.

- ・ 平成 23 年度肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
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

- 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。
- 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。
- IFN治療的助成制度導入後の治療の妨げとなる因子を明らかにする。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。

2.方法
国立病院機構29施設+国際医療センターの30施設でのProspective study。
データマイニング(Data mining: Dm)を用いる。

データマイニング治療研究20110125/八橋-1

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
30施設でHCV1型高ウイルス症例(HCV1H)1989例の症例登録。
1830例(登録症例数の92%)でのDm解析。
SVR率=46.0%(842/1830)
副作用による治療中断率=14.7%(225/1530)

- ①総RBV量/体重、②AFP値、③年齢等が治療効果を規定する因子である。
- PegIFN製剤で治療効果規定因子の重みが異なる。
PegIFNα2b: ①総RBV量/体重、②AFP値、③HCV RNA量
PegIFNα2a: ①総RBV量/体重、②ウイルス量、③年齢
- IL28B.SNPを含むIL28B.SNPが最大の治療効果規定因子である。
- 24週HCV RNA陰性例(IL28B.SNP.Major Homoタイプモデル)での治療効果規定因子は、①総RBV量/体重、②年齢、HCV RNA量
- 副作用による治療中断に關する因子は、①AFP値、②年齢、AST値

データマイニング治療研究20110125/八橋-2

3.研究成果

(2) C型、B型慢性肝炎の自然経過に関する研究
707例のC型慢性肝炎患者の肝癌発生に関する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HBsAg/SCIに関するDm解析
1年後のHBsAg/SCIに①HBsAg量、②ALT値、肝実質炎の程度が関与。
1年後のHBsAg/SCIの確率の算出可。

(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29施設で調査を実施。
患者調査(N=895)でのIFN治療を妨げる因子は、
①忙しい、治療時間の確保困難、②副作用に対する不安
主治医調査(N=101)では、外来C型肝炎患者(N=3827)の36.5%-82.1%がIFN治療対象。

(4) 泉原との共同解析
東証Dm解析モデルを検証。(M.Kurosaki, JG 2010)
Dm決定法には、2つの関数分岐変数決定指標
(Gini Diversity-Index: SPRINT vs Information Gain Ratio: C5.0)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した。
(データマイニング: 決定木活用の手引き)テキストを作成した。

データマイニング治療研究20110125/八橋-3

PegIFN/RBV治療をおこない効果判定をおこなったHCV1H, 1830例の患者年齢分布

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%)

年齢	男性 (n)	女性 (n)
10代	4	2
20代	18	6
30代	68	35
40代	168	92
50代	288	274
60代	320	417
70代	92	68

データマイニング治療研究20110125/八橋-4

HCV1H, 1830例のSVRに関するDm解析(決定木SPRINT)

多変量解析

変数	P	RR
年齢(歳)	<59	0.00002 1.58
性別	男	0.00007 1.56
IFN治療歴(初回, 再)	初回	0.01602 1.30
総RBV量/体重(g/kg)	≥3.1	0.00000 1.12
HCV-RNA量 (KIU/ml)	<1831	0.00000 1.84
AST値 (IU/l)	<48	0.00101 0.87
γ-GTP値 (IU/l)	<39	0.00000 1.79
AFP値 (ng/ml)	<6	0.00000 1.97
治療期間 (日)	≥331	0.00469 1.38
臨床診断 (CH, LC)	CH	0.00001 2.64

データマイニング治療研究20110125/八橋-5

HCV1H, PegIFN製剤別、SVRIに関するDm解析(決定木SPRINT)

多変量解析

変数	P	RR
年齢(歳)	<59	0.00004 1.89
性別	男	0.00023 1.62
治療期間	2007年以降	0.00073 1.63
総PegIFN量/体重(g/kg)	≥42.5	0.00016 1.74
総IFN量/体重(g/kg)	≥31.1	0.00000 2.18
HCV-RNA(KIU/ml)	>1700	0.00002 0.89
AST(IU/l)	<40	0.00260 0.85
γ-GTP(IU/l)	<40	0.00019 1.72
AFP (ng/ml)	<6	0.00001 1.86
治療期間(日)	≥306	0.00000 2.28
臨床診断(CH, LC)	CH	0.00001 3.28

データマイニング治療研究20110125/八橋-6