

- 5) 免疫抑制薬使用患者における注意 稲谷 真, 坪内博仁 73
- 6) C型慢性肝炎のIFN治療効果予測因子 芥田憲夫, 熊田博光 79
- 7) C型慢性肝炎の治療戦略 萩原秀紀, 林 紀夫 88
- 8) C型慢性肝炎 PEG-IFN/RBV 併用療法の再燃・無効例を
いかに治療するか 狩野吉康, 豊田成司 98
- 9) 硬変化したC型肝炎の治療をどう考えるか 坂本 稔, 榎本信幸 106

第3章 マネジメント 113

- 1) 外来フォローで必須の検査とその間隔 中村郁夫 113
- 2) 病診連携をどのように進めるか 泉 並木 120
- 3) 慢性肝炎患者をどのように指導するか 池上 正, 松崎靖司 129
- 4) C型慢性肝炎患者の食事指導 進藤道子 136
- 5) 針刺し・血液曝露事故への対処 柳瀬幹雄, 正木尚彦 143

臨床力を鍛える Case Study 150

症例：HCV陽性患者で癌化学療法後に肝障害が出現した症例

- 症例提示 伊藤敬義 150
- strategy 1 三浦英明 151
- strategy 2 土谷 薫 153
- strategy 3 実際の治療 伊藤敬義 155

連載

目指せ！病理に強い臨床医！ 福岡敬直 159

第4回“スペシャル”を活用しよう！
— 消化器疾患で頻用される特殊な染色 —

索引 166

執筆者一覧

◆ 特集

【企画】

井廻 道夫 昭和大学内科学講座消化器内科学部門

【執筆者 (掲載順)】

- | | | | |
|-------|--|-------|-----------------------------------|
| 井廻 道夫 | 昭和大学内科学講座消化器内科学部門 | 芥田 憲夫 | 虎の門病院肝臓センター |
| 四柳 宏 | 東京大学附属病院感染症内科 | 熊田 博光 | 虎の門病院肝臓センター |
| 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 | 萩原 秀紀 | 関西労災病院消化器内科 |
| 田中 克明 | 横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター | 林 紀夫 | 関西労災病院消化器内科 |
| 沼田 和司 | 横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター | 狩野 吉康 | JA 北海道厚生連札幌厚生病院第三消化器科(肝臓科) |
| 中野 雅行 | 大船中央病院病理科 | 豊田 成司 | JA 北海道厚生連札幌厚生病院第三消化器科(肝臓科) |
| 大石 和佳 | 放射線影響研究所臨床研究部 | 坂本 穂 | 山梨大学医学部附属病院肝疾患センター |
| 茶山 一彰 | 広島大学病院消化器・代謝内科 | 榎本 信幸 | 山梨大学医学部第一内科 |
| 岡上 武 | 大阪府済生会吹田病院 | 中村 郁夫 | 東京医科大学病院消化器内科 |
| 南 祐仁 | 京都府立医科大学消化器内科 | 泉 並木 | 武蔵野赤十字病院消化器科 |
| 田中 榮司 | 信州大学医学部内科学第二講座 | 池上 正 | 東京医科大学茨城医療センター消化器内科 |
| 横須賀 収 | 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科 | 松崎 靖司 | 東京医科大学茨城医療センター消化器内科 |
| 中本 晋吾 | 千葉大学大学院医学研究院分子ウイルス学・腫瘍内科 | 進藤 道子 | 明石市立市民病院肝臓内科 |
| 桶谷 眞 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病 | 柳瀬 幹雄 | 国立国際医療研究センター病院消化器内科 |
| 坪内 博仁 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病 | 正木 尚彦 | 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター |
| | | 伊藤 敬義 | 昭和大学内科学講座消化器内科学部門 |
| | | 三浦 英明 | 社会保険中央総合病院内科・消化器科 |
| | | 土谷 薫 | 武蔵野赤十字病院消化器科 |

◆ 連載

福嶋 敬宜 自治医科大学附属病院病理診断部

第3章 マネジメント

2) 病診連携をどのように進めるか

泉 並木

B型・C型慢性肝炎は長期経過のなかで肝硬変や肝癌を併発することが多い疾患である。自覚症状が乏しいため、治療適応やその時期の判断が困難である。また肝硬変では、腹水や黄疸、肝性脳症を合併することが多く専門的診療を必要とすることが多い。肝癌ではラジオ波焼灼術や肝動脈塞栓術などの治療後は、再発防止のための日常管理が重要となる。そこで病診連携が重要な疾患の代表となる。それぞれの地域で医療連携体制を構築することが重要である。

1 専門的診療が必要な場合

1) B型慢性肝炎の抗ウイルス療法の適応

詳細は第1章と第2章に記載されているが、B型慢性肝炎から肝不全や肝癌に進展を防止するための治療適応となる患者を適切に選択することが重要である。B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の適応がアメリカ肝臓学会 (AASLD)¹⁾、ヨーロッパ肝臓学会 (EASL)²⁾、アジア太平洋肝臓学会 (APASL)³⁾でそれぞれ異なっており、さらにわが国では厚生労働省研究班(熊田博光班長)においては、血清ALT値が31 IU/L以上で、かつHBe抗原陽性例ではHBV DNAが5 log copies/mL、HBe抗原陰性例では4 log copies/mL、肝硬変では3 log copies/mL以上と記載されている⁴⁾。すなわち、インターフェロン (IFN) や核酸アナログ内服などの治療適応を正確に診断することが困難であることがわかる。したがって判断に迷う場合には専門医と連携して治療適応を決定していく必要がある。B型慢性肝炎の進展度を血液検査や画像診断のみで正確に推定することは困難であるため、専門医は肝生検を行う場合が多い。

2) C型慢性肝炎のインターフェロン治療の適応

わが国ではC型慢性肝炎患者が高齢化していることが特徴であり、肝発癌率が高い。65歳以上の高齢者では、肝線維化の進行が早いことが肝発癌率が高い一因と考えられる⁵⁾。

わが国ではIFNが効きにくいgenotype 1b型かつ高HCV RNA量の症例がC型慢性肝炎の7割を占めるが、ペグインターフェロン (PEG-IFN) 注射とリバビリン (RBV) 内服併用によって約半数の症例でウイルスが排除 (sustained virological response : SVR) され慢性肝炎が治癒するようになった。これまでの臨床経験から高年齢、女性、肝線維化、HCV コア領域とISDR変異がSVRに関連しており⁶⁾、さらに肝脂肪化や自然免疫などの宿主因子が難治の要因であることが判明した⁷⁾⁸⁾。

memo

C型慢性肝炎のPEG-IFN α とRBVの難治要因

HCVのコア aa70 と aa91 は変異がみられる場合にはHCV RNAが陰性化しにくく、NSSA領域にある40カ所のアミノ酸からなるinterferon sensitivity determining region (ISDR) は変異数が多いほどIFNの効果が出やすいことが判明している。また、最近宿主遺伝子のIL-28B遺伝子多型が併用療法の効果に関連し、特に治療中にHCV RNAが陰性化しない例ではminor alleleが多いことが報告され脚光を浴びている^{9) 10)}。専門医ではこれらの要因を解析して治療方針を決めていく。

さらに、わが国ではALT値が基準値内であっても31 IU/L以上あるいは血小板数が15万/mm³未満である場合にはIFN治療を行った方がよいと指摘されているため¹¹⁾、専門医に受診させた方がよい。

3) 肝癌の早期診断

慢性肝炎では無症状であっても肝細胞癌を発症する可能性が高い。したがってハイリスク例では定期的に画像検査を行う必要がある。血小板が低下した、進行した慢性肝炎や肝硬変では3カ月に1回の腹部超音波と、6～12カ月に1回の造影CTスキャンあるいは造影MRIが必要である。また α -フェトプロテイン (AFP) とPIVKA IIの腫瘍マーカーを用いた検索を2カ月に1回行うことが必要であり、専門医との連携が重要である。最近では、境界病変と高分化型肝細胞癌の鑑別が困難である場合には、ガドキセト酸ナトリウム (Gd-EOB-DTPA) による造影MRIを行うことが有用である。乏血性腫瘍であった場合には、Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相で欠損となる場合には肝細胞癌と診断できる (図1)。

4) 肝硬変の合併症

肝硬変では食道静脈瘤、腹水、肝性脳症などの合併症がみられる。特に感冒などをきっかけに腹水や肝性脳症が悪化する場合が多く、専門病院での加療が必要となる。食道静脈瘤は、待機的に内視鏡治療が行われることが多く、適切に専門医に受診させる必要がある。

2 日常管理のポイント

1) B型慢性肝炎の日常管理

HBs抗原陽性のキャリアでは定期的な日常管理が必要である。HBe抗原陽性でHBV DNA量が5 log copies/mL以上あるいはHBe抗原陰性例ではHBV DNAが4 log copies/mL以上の場合には、ASTやALT値が30 IU/L未満の正常値であっても3～6カ月に1回の肝機能とHBV DNA量の測定が必要である。朝一番に尿の色をチェックして、褐色でないか見るように指導する。また、6カ月に1回の腹部超音波と年1回の造影CTスキャンが必要である。

pitfall

HBVキャリアの急性増悪の対応ポイント

HBVキャリアが急にAST・ALTが上昇して急性増悪がみられることがある。総ビリルビンが3 mg/dLを超えないうちに核酸アナログ内服を開始しないと、肝不全に陥り生命の危険がある。B型慢性肝炎では100 IU/L程度の軽度のALTの上昇でも慎重な経過観察が必要であり、早めに専門医へ紹介した方がよい。

2) 病診連携をどのように進めるか 121

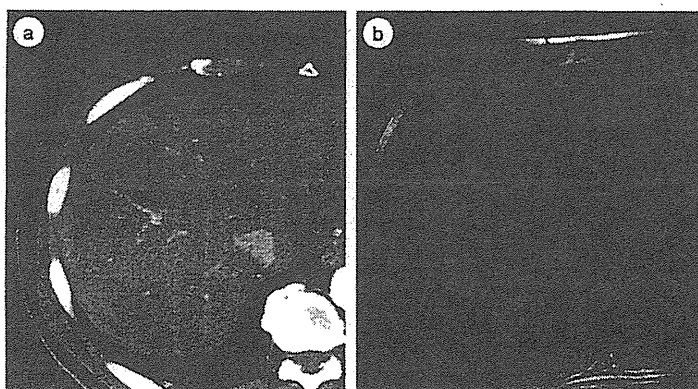


図1 ◆ 境界病変との鑑別が困難である症例に対するGd-EOB造影MRIの肝細胞相の重要性

a: ダイナミックCTスキャンで乏血性腫瘍が描出される
b: Gd-EOB造影MRIの肝細胞相で欠損になり肝細胞癌と診断される

2) C型慢性肝炎の日常管理

ALTが31 IU/L以上か血小板が15万/mm³未満であればIFNの適応であるため、専門医へ紹介する。IFNでSVRが得られなかった場合には、ALTの正常化をめざしてIFNの長期投与かウルソデオキシコール酸（ウルソ[®]）内服やグリチルリチン製剤（強力ネオミノファーゲンシー[®]）の静注を行う。それでもALT値が低下しない場合には、瀉血を行う。1回200 mLの瀉血を2～4週間ごとに行い、血清フェリチン値10 ng/L以下になるようにする。

日常生活や食事療法の留意事項では、最近大きく考えが変わった。従来慢性肝炎では高カロリー・高タンパク食をとって安静にすることが推奨されていた。しかし、最近では肥満が肝硬変への進行を早め、肝癌になりやすいことが判明した。C型慢性肝炎では適度なカロリー摂取とし、毎日早歩などの運動を推奨して肥満にならないように指導することが大切である。また、C型肝炎では鉄分が肝臓に蓄積しやすく、これが肝癌の発症を高めることが判明した。したがって、IFNを行っていない場合には、鉄制限食を行うことを指導する必要がある（第3章-4を参照）。



C型肝炎から肝細胞癌を防ぐための重要なコツ

C型肝炎の場合には、血清α-フェトプロテイン（AFP）値が10 ng/L以上である場合には肝発癌率が高く、20 ng/Lを超える場合にはさらに高率に肝癌がみられる。したがって、IFNで治癒しなかった場合にはAFPをできるだけ低値に保つように治療することが重要である。ウルソ[®]内服や強力ネオミノファーゲンシー[®]静注を行ってもAFPが低下しない場合には、IFNあるいはPEG-IFN単独の少量長期療法を行い、肝発癌を防ぐ必要がある。

3) 肝硬変の日常管理

肝硬変では進行度によって日常管理が異なる。

- ・肝性脳症や黄疸がみられない場合には、高タンパク食を推奨する。1日80g以上の良質のタンパク質を摂取させる
- ・血清アルブミン値が3.5g/dL以下になった場合には、バリン・ロイシン・イソロイシンの分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤を投与してアルブミンの低下を防ぐ
- ・腹水や浮腫がみられる場合には、塩分制限が必要となる。1日7g以下に摂取を制限する

B型慢性肝炎 核酸アナログ療法 連携クリニカルパス

公益財団法人医療連携推進機構
協賛

ID: 様 年 月 日生 男・女

血液検査 <input type="checkbox"/> 肝機能検査 <input type="checkbox"/> HBsAg陽性 <input type="checkbox"/> HBeAg陽性 <input type="checkbox"/> HBV-DNA陽性 <input type="checkbox"/> HBV-DNA陰性 <input type="checkbox"/> HBV-DNA定量	画像検査 <input type="checkbox"/> 超音波検査 <input type="checkbox"/> CT検査 <input type="checkbox"/> MRI検査 <input type="checkbox"/> 肝臓生検	検査結果 検査項目 検査結果 検査日	検査結果 検査項目 検査結果 検査日	検査結果 検査項目 検査結果 検査日	検査結果 検査項目 検査結果 検査日
--	--	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

項目	経過観察																												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
HBsAg	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
HBeAg	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
HBV-DNA	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
ALT	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
AST	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
ALP	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
γ-GTP	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
胆石	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
肝硬変	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
肝がん	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
食道静脈瘤	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
肝臓生検	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
治療	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
副作用	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
経過	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察	経過観察

図2 ◆ B型慢性肝炎に対する連携パス
専門医とかかりつけ医で連携によって核酸アナログ治療を行う場合の連携パス

- ・ 総ビリルビンが2.0mg/dL以上になった場合には脂肪分の吸収が低下して下痢になりやすいので、脂肪分を1日20g以下に制限する
- ・ 肝性脳症がみられた場合には、タンパク質の摂取を1日60g以下に制限する。不足分はBCAA製剤を処方して補う
- ・ 肝硬変の場合には肝癌合併が高率であるため、3カ月に1回の腹部超音波と6カ月～1年に1回の造影CTスキャンまたは造影MRIを行い、肝の早期発見に努めることが必要である。また、食道静脈瘤の合併の有無を調べる必要があり、年1回の上部消化管内視鏡検査が必要である。必要に応じて専門医へ紹介する
- ・ 肝硬変に移行している場合には、肝性脳症を早期に発見する必要がある。交通事故を起こす可能性があるため、車の運転を禁止する。肝性脳症を早期に発見するためには、100から7を連続的に引き算してもらうなど、計算力を調べるのが適している

3 病診連携の進め方

1) B型慢性肝炎の病診連携

ALTが31 IU/L以上になった場合には、IFNまたは核酸アナログ内服による治療が必要になるため、専門医に受診させる。核酸アナログ内服による治療を開始した場合には、専門医とかかりつけ医の連携で治療を行うことが望ましい。そのために連携パスを活用する(図2)。核酸アナログ内服中に、B

2) 病診連携をどのように進めるか 123

ID: 様 年 月 日 生 男・女

基本情報	年齢	性別	cm	kg	治療歴	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果
検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果

項目	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
治療																									
検査																									

※ 検査結果欄には、検査項目の欄頭に「○」を記入し、結果を記入してください。結果が正常な場合は「○」を、異常な場合は「△」を、不明な場合は「◇」を記入してください。

図3 ◆ C型慢性肝炎に対するPEG-IFN + RBV併用治療の連携パス
網かけをしたところが専門医が行い、白抜きのところをかかりつけ医が行う。かかりつけ医は毎月IFNの連携加算を保険請求できる

型肝炎ウイルスの耐性変異による治療抵抗性がみられる場合があり、薬剤の変更を要することがある。連携によって病状の変化に適切に対処することが重要である。B型慢性肝炎ではIFNだけでなく核酸アナログ内服治療が医療費助成の対象になっているため、助成の申請をすることが重要である。

2) C型慢性肝炎の病診連携

ALTが31 IU/L以上や血小板数15万/mm³未満でIFNの適応があれば、専門医に紹介し病診連携によって治療を行う。この場合に、保険診療で病診連携を推進する対策が行われているため、これを活用する。診療報酬改定に伴って、肝炎IFN治療計画料700点が新設された。これは、肝炎治療の専門医療機関において、肝炎患者にIFN治療計画を策定し、副作用を含めた詳細な説明を行うことを評価することを旨としている。連携を受ける診療所については肝炎IFN治療連携加算50点(月1回まで)が新設された。これは肝炎治療の専門医療機関と連携して、肝炎IFN治療を行う地域の医療機関に対して新たに評価を行うというものである。算定要件は、肝炎IFN治療計画料を算定する専門医療機関において作成された治療計画書の基づいて行った診療の状況を示す文書を添えて、当該専門医療機関に対して当該患者の紹介を行った場合に算定すると記載されている。

したがって、連携パスを用いてIFN治療を行うように制度設計がなされている。実際にPEG-IFNとRBV併用治療を病診連携で行う場合のパスを示した(図3)。

3) 肝癌治療後の病診連携

肝癌ではラジオ波焼灼術や肝動脈塞栓術で治療を行った後に、高率に再発がみられる。再発を防止

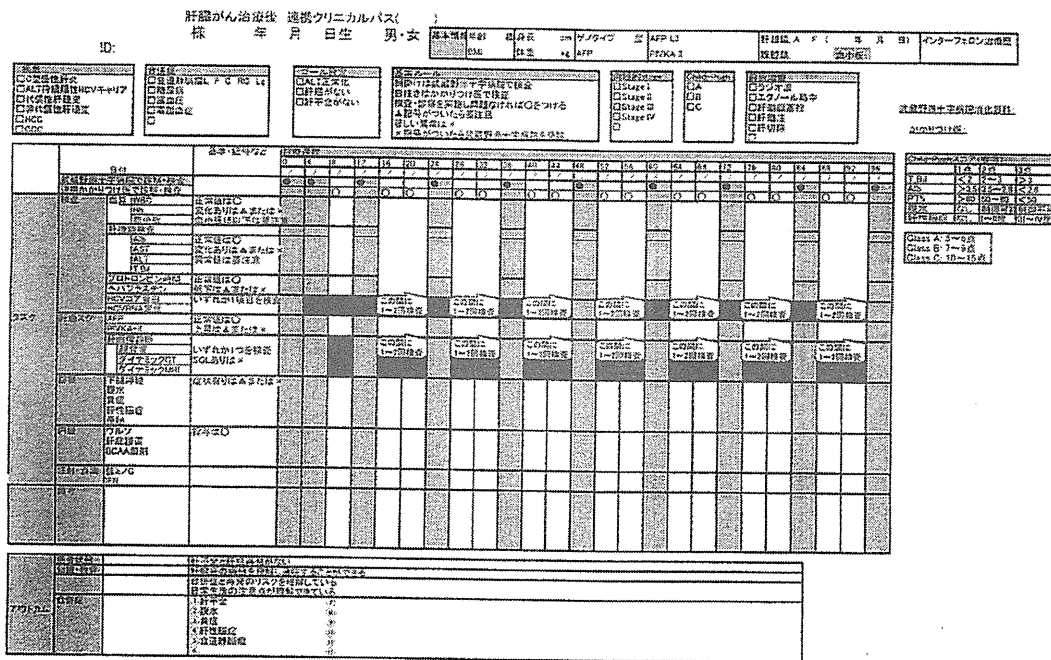


図4◆ 肝癌に対する医療連携パス

肝癌では治療後の再発が多く、早期診断のための画像検査を定期的に行うようにパスに組み込んでおく、肝硬変の進展防止のため肝此護療法やBCAA製剤の補充は病診連携で行う

するために強力ネオミノファーゲンシー®の静注など肝此護療法が必要となる場合が多く、病診連携が重要である。また、合併する肝硬変による低アルブミン血症の改善や病状進行抑制のためBCAAの内服を行う。再発の早期発見のため3カ月に1回の画像診断検査が必要であるため、連携パス(図4)が有用である。

4) 地域での連携体制の構築

連携パスの作成や運用には地域医療連携懇話会を設置することが必須である。この主体は医師会が望ましいが、保健所や市町村などの行政が担っている地域もある。事務局を設置することが連携を効率的にすすめる重要なポイントである。さらに、連携パスをスムーズに運用するためには、症例懇話会を定期的開催することが重要である。専門医とかかりつけ医がそれぞれ同じ症例を異なる立場から報告しあうことによって、疾患の理解が深まる。さらに連携パスの問題点の把握ができる体制を構築することが重要である。

Point

- ▶ B型・C型肝炎では、肝発癌を防止するため地域ぐるみで対策が必要である
- ▶ B型慢性肝炎では核酸アナログ内服の適応を専門医と連携して決定する
- ▶ C型肝炎に対してIFN治療を行うことに対する政策的な優遇が行われている
- ▶ 肝癌では再発率が高いため、連携によって早期発見を行う必要がある

文 献

- 1) Keefe, E. B., et al. : Clin. Gastroenterol Hepatol., 6 : 1315-1341, 2008
- 2) Pawlotsky, J. M., et al. : Gastroenterology, 134 : 405-415, 2008
- 3) Liaw, Y. F., et al. : Hepatol. Int., 2 : 263-283, 2008
- 4) Kumada, H., et al. : Hepatol. Res., 40 : 1-7, 2010
- 5) Asahina, Y., et al. : Hepatology, 52 : 518-527, 2010
- 6) Shirakawa, H., et al. : Hepatology, 48 : 1753-1760, 2008
- 7) Asahina, Y., et al. : Gastroenterology, 134 : 1396-1405, 2008
- 8) Namiki, I., et al. : Hepatol. Res., 40 : 347-368, 2010
- 9) Ge, D., et al. : Nature, 461 : 399-401, 2009
- 10) Tanaka, Y., et al. : Nat. Gen., 41 : 1105-1109, 2009
- 11) Kumada, H., et al. : Hepatol. Res., 40 : 8-13, 2010

Profile 泉 並木 (Namiki Izumi)

武蔵野赤十字病院副院長、消化器科部長

1978年 東京医科歯科大学医学部卒業

'86年 武蔵野赤十字病院内科副部長

'99年 同 内科部長

2001年 同 消化器科部長

'03年 近畿大学医学部客員教授

'08年 武蔵野赤十字病院副院長

研究テーマ：B型・C型慢性肝炎の治療、肝癌の診断と治療

教育活動：東京医科歯科大学や近畿大学で臨床講義を行い、多くの学生実習を行っています。後期研修をめざす医師を数多く受け入れています

日本臨牀 69巻 増刊号4 (2011年5月20日発行) 別刷

新時代のウイルス性肝炎学

—基礎・臨床研究の進歩—

II. C型肝炎

C型慢性肝炎に対する治療学の進歩

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法反応性因子とその効果予測

データマイニング解析を用いた治療効果予測

黒崎雅之 泉 並木

II. C 型肝炎

C 型肝炎に対する治療学の進歩

C 型肝炎に対する抗ウイルス療法反応性因子とその効果予測

データマイニング解析を用いた治療効果予測

Prediction of response to peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C analyzed by data mining method

黒崎雅之 泉 並木

Key words : データマイニング, 決定木, C 型肝炎, PEG-IFN, RBV

はじめに

データマイニング解析とは、大量のデータベースを網羅的に解析することで有用な情報を得る技術の総称である。文字通りデータを発掘することにより通常の統計解析では得られない知識が発見可能であるという期待を含んだ呼称である。コンピューター技術の発展などによりデータウェアハウスなどで膨大なデータ収集が可能となったため、その大量データを処理する手法としてデータマイニング解析技法が開発されてきた。データマイニングには様々な解析手法があるが、購買履歴データの解析により特定の顧客が同時に購入する可能性の高い商品の分析をする相関ルール解析は、マーケティングへの応用事例として有名である。医学分野におけるデータマイニング解析は端緒についたばかりであるが、類似した特徴を有する症例を同定するクラスタリング分析や、臨床データの分析から治療効果や予後を予測する決定木解析などが用いられてつつある¹⁾。著者らは、2004 年から肝疾患の病態分析のためにデータマイニングによる決定木解析を導入してきた²⁾。

本稿では、C 型肝炎に対する peginter-

feron (PEG-IFN)・ribavirin (RBV) 併用療法の治療効果予測におけるデータマイニング解析について述べる。

1. C 型肝炎に対する PEG-IFN・RBV 併用療法の治療効果予測

genotype 1 型、高ウイルス量の C 型肝炎に対する標準治療は、48 週間の PEG-IFN・RBV 併用療法である。ウイルス学的著効 (SVR) 率は全体で約 50% であるが、高齢の女性では、SVR 率が低いことが国内の多施設から報告されてきた。しかしながら、60 歳以上の高齢の女性でも SVR となる症例は 20-30% 存在し、また逆に最も治療効果が得られやすいといわれる若年男性でも非 SVR となる症例が約 30-40% 存在する。年齢と性別による治療効果予測には限界があり、実地臨床の場では、個々の症例に応じた、より精密な治療効果予測に基づく個別化治療戦略が必要である。

このような背景から、平成 20 年度に厚生労働省科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業) により '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)' 研究班が組織された。多施設

Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi: Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital 武蔵野赤十字病院 消化器科

0047-1852/11/¥60/頁/JCOPY

共同研究により、genotype 1 型、高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対して PEG-IFN・RBV 併用療法を施行した 1,276 例の臨床データを収集し (班員: 武蔵野赤十字病院 黒崎雅之, 虎の門病院 鈴木義之, 東京医科歯科大学 柿沼 晴, 山梨大学 坂本 穰, 名古屋市立大学 松浦健太郎, 大阪大学 平松直樹, 大阪市立大学 田守昭博, 成蹊大学 岩崎 学, 敬称略), 治療効果を予測するアルゴリズムを構築した。第一線の一般臨床医においては、肝炎関連の特殊検査を行うことが困難であるため、一般検査のみで治療効果を予測するモデルを作成し、肝臓に対する専門知識がなくても治療効果が得られやすい症例を簡単に見分ける方法を考案した。また、一般臨床医から紹介を受けた肝臓専門医がウイルス遺伝子検査や肝生検を施行した結果をもとに、より精密に治療効果予測を行うためのモデルも構築した。一方、‘テラーメイド治療を目指した肝炎ウイルスデータベース構築に関する研究 (研究代表者: 溝上雅史先生, H21 年より田中靖人先生)’ 研究班により、IL28B 遺伝子近傍の 1 塩基多型 (SNP) が治療効果を規定することがゲノムワイド解析により 2009 年に発見され²⁾、同時に欧米で施行された同様のゲノムワイド解析でも全く同じ結果が報告されたため⁴⁾、今や IL28B が C 型肝炎の治療効果を規定する最も強力な宿主因子であることが世界的な常識になった。このような宿主遺伝子とウイルス遺伝子をどのように組み合わせて実地診療に応用してゆくべきかは、重要な課題であり、その分析にデータマイニング手法を取り入れて、統合的な治療効果予測モデルも構築した。

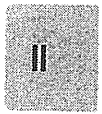
2. データマイニング解析の実際

データマイニング解析では、入手可能なすべての臨床検査値、患者情報 (身長、体重、年齢、性別など) を解析対象としてデータベース化する。このデータベースの中から、目的とする事象 (この場合は SVR) を最も効率よく判別する因子をコンピューターソフトウェアが自動的に探索する。判別因子が連続変数であった場合には、最適な分岐値も同定する。この探索により同定

された第一の判別因子により、症例は 2 つのグループに分割される。次に、分割されたそれぞれのグループに対して同様の探索を行い、第二の判別因子が同定される。このプロセスは、それ以上有意な判別因子がなくなるまで反復されることにより、症例が樹状図のような枝分かれした構造に分類されてゆく。過度に細かく分類すると、他の症例に当てはめた際の再現性が損なわれるため、一定の症例数以下になった時点で解析を終了するように設定することが可能である。通常、対象症例をモデル作成群と検証群にランダムに振り分け、作成したモデルの妥当性を検証群で確認する。解析には IBM-SPSS 社の Modeler 13 を使用した²⁾。

3. 一般検査を用いた治療効果予測

多施設共同研究によりデータを収集した genotype 1 型、高ウイルス量の C 型慢性肝炎 1,276 例の内訳は、平均年齢 58 歳、男性 54 % で、SVR 率は 42 % であった。SVR と関連する因子を通常統計で解析したところ、単変量解析では、年齢、性別、アルブミン、クレアチニン、ALT、ガンマ GTP (GGT)、ヘモグロビン、血小板数、AFP が有意因子として抽出され、多変量解析では年齢、性別、血小板数、ALT 値、GGT 値が独立した有意因子として抽出された。年齢と性別による SVR 率は、60 歳以上の女性 23 %、60 歳以上の男性 48 %、60 歳未満の女性 50 %、60 歳未満の男性 63 % であった。通常統計で有意ではなかった因子も含め、SVR を判別するためのデータマイニング解析を行ったところ、第一の判別因子は年齢であった (図 1)。年齢が 50 歳未満の SVR 率は 70 % に対し、50 歳以上では 41 % であった。50 歳未満の症例の中では AFP 値が第二判別因子であり、AFP 値が 8 ng/mL 未満では SVR 率 77 % に対し、8 ng/mL 以上では、若年にもかかわらず SVR 率は 44 % であった。50 歳以上の症例では第二判別因子は血小板数であった。血小板数が 12 万未満だと SVR 率はわずかに 22 % であったのに対し、12 万以上では 47 % であった。AFP 値は肝線維化ステージと正の相関があり、血小板数と肝線維化ステージは負の相



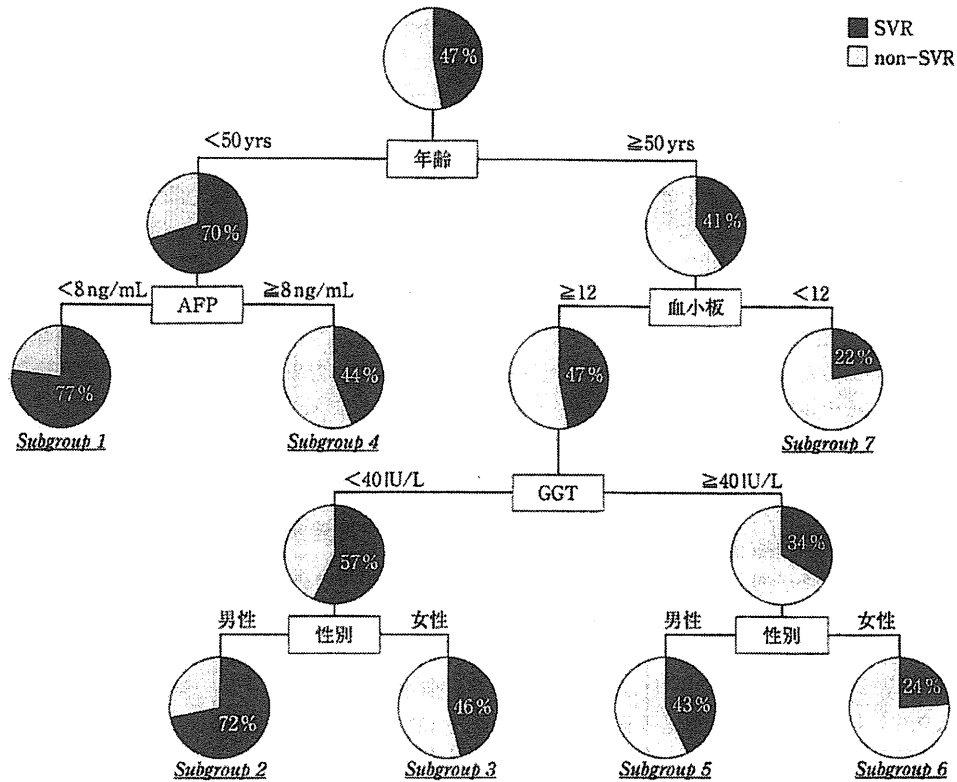


図1 一般検査を用いた治療効果予測モデル
(文献⁹⁾より引用)

関があるため、この治療効果の差異は肝線維化を反映した結果と考察される。第三判別因子はGGTであった。GGTが正常値の範囲内でも40 IU/L以上であるとSVR率が低下した。この現象の理由は当初は不明であったが、IL28B遺伝子とGGTが密接に関連することが明らかとなり、GGT高値は治療抵抗性のIL28B minorタイプ遺伝子の表現型であると判明している。最終的には性別が第四判別因子となり、これにより症例は7つのグループに分類され、そのSVR率は最高で77%、最低で22%であった⁹⁾。

この解析結果に再現性があるかどうかをモデル作成には使用しなかった内部検証用症例をモデルに当てはめて解析した。その結果、再現性が非常に良好であることが確認された(図2-a)。更に普遍性を確認するために、‘データマ

イニング手法を用いた効果的な肝炎治療法に関する研究(研究代表者:八橋 弘先生)’研究班と共同し、国立病院機構で収集されたデータを当てはめて外部検証を行ったところ、データマイニング解析により分類される各グループのSVR率は良好に相関していた(図2-b)。以上の結果から、日常診療で簡単に入手可能な5項目により、SVR率が70%以上期待できる症例を同定することが可能となった。このモデルは簡単にベッドサイド利用できるため、一般臨床医がSVRを得られやすい症例を同定し、エビデンスに基づき積極的に治療に誘導するためのツールとして利用することができる。

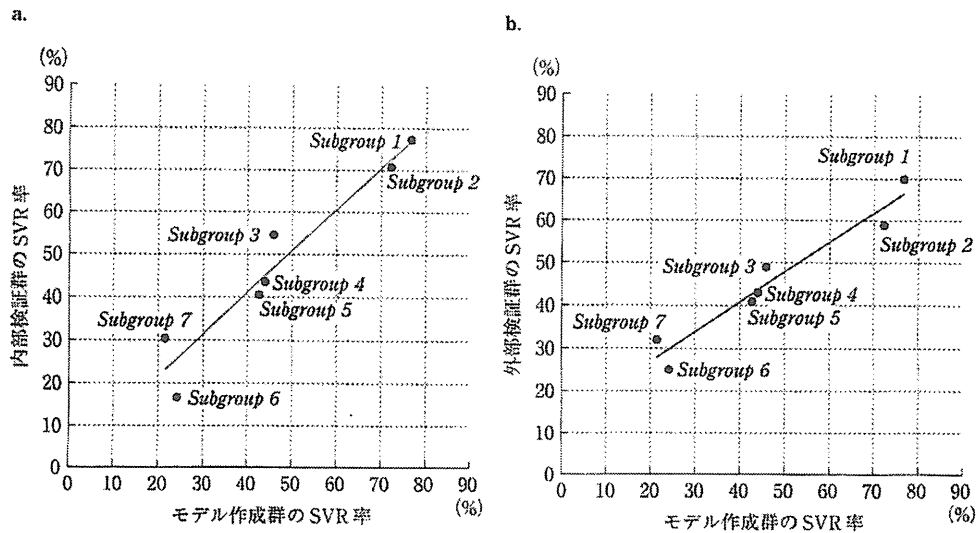


図2 一般検査を用いた治療効果予測モデルの検証
(文献⁹⁾より引用)

II
C型肝炎

4. C型肝炎ウイルス遺伝子解析を含む治療効果予測モデル

一方、C型肝炎ウイルス遺伝子NS5Aのアミノ酸変異数が治療効果と密接に関連することを著者らは報告してきた²⁶⁾。またAkutaらは、core領域のアミノ酸変異が治療効果と関連することを報告しており⁹⁾、国内多施設共同研究でも確認されている³⁰⁾。そこで、これらのウイルス因子を含めてデータマイニング解析を行った³¹⁾。ISDR、coreアミノ酸変異が測定された505例のうち304例でモデルを作成し、201例で内部検証した。全体でのSVR率は50%であった(図3)。SVRと最も関連する第一判別因子はISDRであり、ISDRに2個以上変異がある変異型ではSVR率が83%であった。第二判別因子は年齢であり、ISDR変異数が0-1で60歳以上のSVR率は低く31%であるが、60歳未満だと55%であった。第三判別因子にはCore70のアミノ酸変異が選択され、変異型だとSVR率は36%と低いが、野生型では65%であり、更に第四判別因子のLDL-コレステロールが120以上だとSVR率は83%であった。LDL-コレステロールがなぜSVRと関連するかは不明であっ

たが、GGTと同様に、IL28B遺伝子とLDL-コレステロールが密接に関連することが明らかとなり、LDL-コレステロール高値は治療感受性のIL28B majorタイプ遺伝子の表現型であることが判明している。第五判別因子には肝線維化が同定され線維化非進展例ではSVR率が64%であった。内部検証により、このモデルの再現性が高いことが確認された³¹⁾。一般検査を用いた治療効果予測では、AFP、血小板など肝線維化と関連した因子が上位の判別因子として選択されたが、ウイルス因子を含む解析では、肝線維化が最下位の因子であったことは興味深い。ISDRやcore遺伝子構造は、肝線維化よりも治療効果に対するインパクトが高いことを示す結果と考えられる。

5. データマイニングによる宿主因子、ウイルス因子の統合的解析

最後にIL28B遺伝子解析とウイルス遺伝子解析を含めた治療効果予測モデルについて述べる。2009年にIL28B遺伝子がC型肝炎の治療効果と関連することが見いだされて以来、数多くの研究が発表されている。宿主因子とウイルス因子は独立していると予想していた

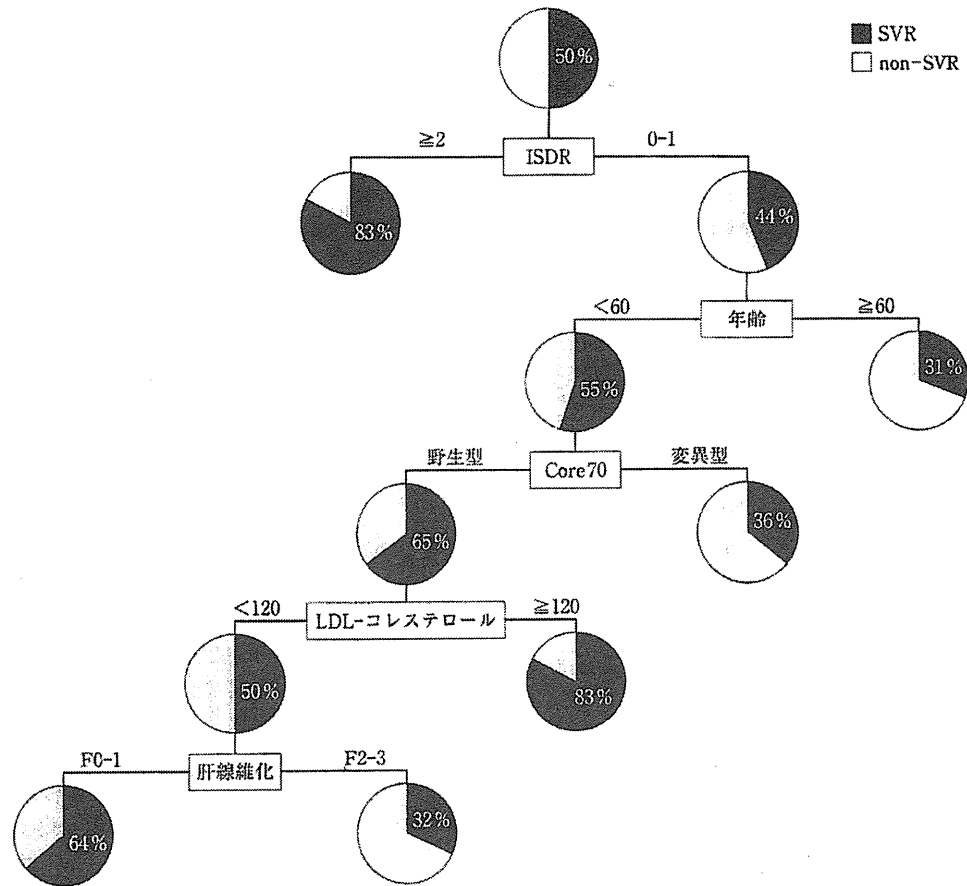
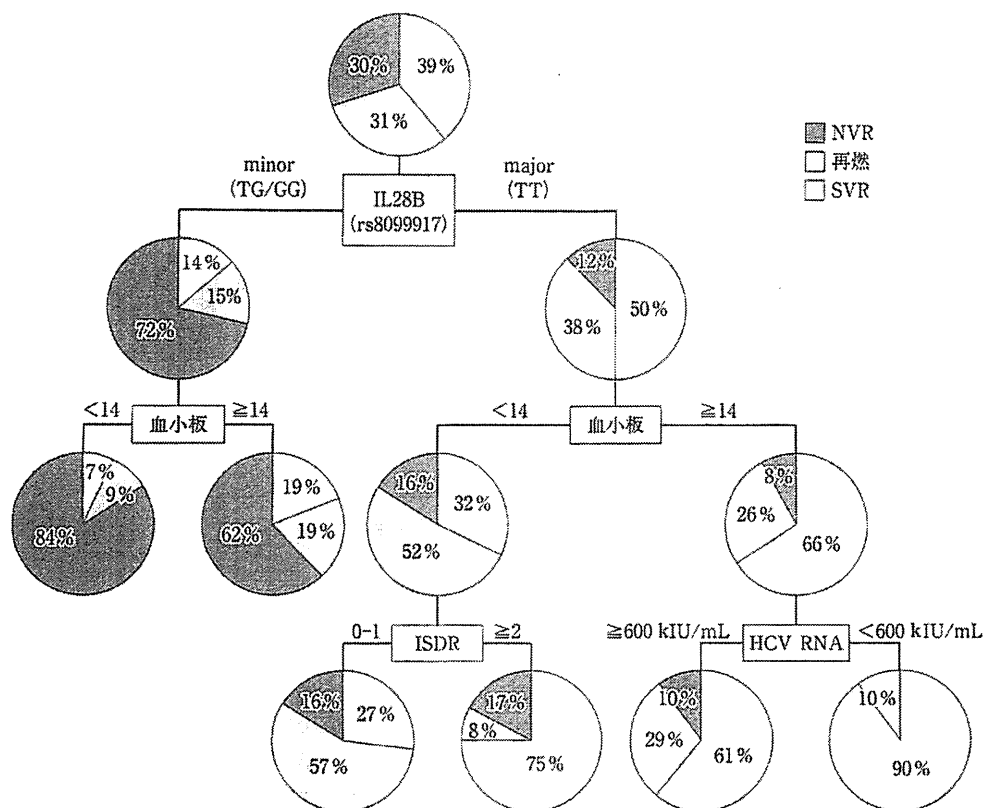


図3 C型肝炎ウイルス遺伝子解析を含む治療効果予測モデル
(文献¹³⁾より引用)

が、IL28B 遺伝子 SNP は治療抵抗性と関連する ISDR, core アミノ酸変異と有意な関連があり、治療抵抗性の IL28B 遺伝子 minor タイプの症例には、治療抵抗性のウイルスが有意に高頻度に感染していることが明らかとなった (ISDR 0-1 の頻度 94% vs 85%, Core70Gln/His の頻度 67% vs 30%, Core91Met の頻度 46% vs 37%)¹²⁾。また、IL28B の minor タイプでは GGT が高く (51 vs 78 IU/L)、肝脂肪化の頻度が高い (57% vs 18%) ことも明らかとなった。データマイニング解析は、このようにお互いに関連性のある宿主因子やウイルス因子などでも統合的に解析することができる。通常型の変量解析では、

SVR と関連する独立因子は血小板数、肝線維化、HCV RNA 量、ISDR 変異、IL28B 遺伝子型であり、ウイルスが消失しないウイルス学的無効 (NVR) に関連する独立因子は血小板、肝線維化、HCV RNA 量、IL28B 遺伝子型であった。

これらの因子を統合してデータマイニング解析を行った (図 4)。全体での SVR 率は 39%、NVR 率は 30% であった¹²⁾。最も重要な第一判別因子は IL28B であり、IL28B が major 型では、SVR 率 50%、NVR 率 12% であったのに対し、IL28B が minor 型では NVR が非常に高率で 72% であり、SVR 率はわずか 14% であった。IL28B が minor 型の中でも、血小板数が 14 万未



II
C型肝炎

図4 IL28B 遺伝子解析を含む治療効果予測モデル (文献¹⁹⁾より引用)

満だと NVR 率は 84% で SVR 率は 7% と極めて難治であった。このような症例は現在の PEG-IFN・RBV 併用療法で SVR を得ることは極めて困難であるが、4 週でウイルスが消失すれば IL28B の major 型と同様に SVR が得られる。したがって、このような症例では、治療を導入し早期に抗ウイルス効果が得られれば治療を継続するが、得られなければ早期に中止する。あるいは次世代治療薬まで待機するという戦略が考えられる。一方、IL28B の major 型では第二判別因子は血小板数であり、第三判別因子は HCV RNA 量、および ISDR であった。IL28B の major 型では、ウイルスが消失しない NVR の確率は低いですが、いったんウイルスが消失した後の再燃症例が全体では 38% 存在する。この再燃と関連するのが HCV RNA 量、および ISDR で

あり、HCV RNA 量が 600 kIU/mL 以上、あるいは ISDR 変異数が 0-1 の症例については、治療期間を延長し十分な薬剤投与量を確保するなど、対策が必要と考えられる。

最後に、各種予測モデルによる予測精度の向上について述べる。年齢と性別で判別できる SVR 率は 25-60% 程度であるが、一般検査を用いた予測モデルでは SVR 率 70% 以上の症例、ウイルス遺伝子検査を用いた予測モデルでは SVR 率 80% 以上の症例を同定することができた。更に IL28B 遺伝子検査を組み込むことにより、SVR の確率が 90% の症例から、7% の症例までを見分けることが可能になった(図 5)。

おわりに

データマイニングによる C 型慢性肝炎治療の

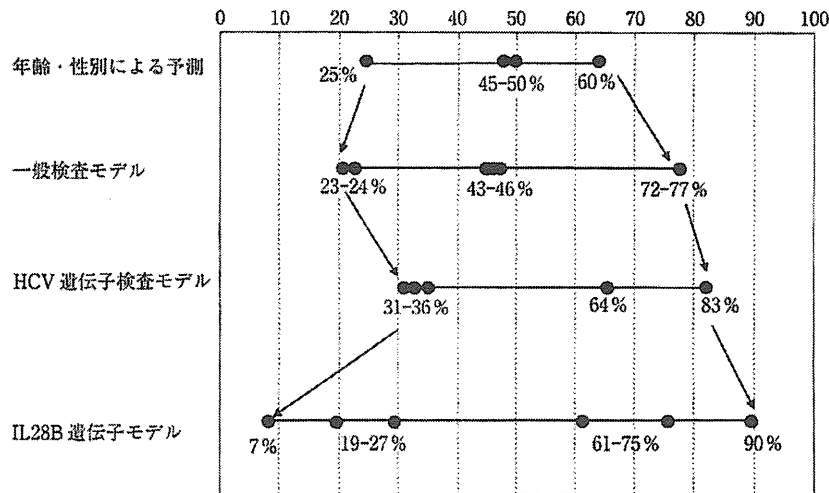


図5 治療効果予測モデルの精度

効果予測について概説した。このようなデータマイニング解析において注意しなければならないのは、モデルを作成した症例に対してのみ当てはまる特殊な法則性を導き出してしまうリスクがあることであり、これが通常型統計解析とは異なる弱点である。この問題を回避するために、モデルを作成した症例とは全く別の症例を当てはめて内部検証あるいは外部検証を行い、

一般性のあるモデルの構築を心がけた。データマイニングの解析結果はフローチャート形式で示されるため、統計の知識がなくてもベッドサイドで簡単に臨床利用できることが最大の利点であり、また入手できる医療情報に応じて複数の予測モデルを作成したため、様々な実地診療の場で活用できると考えている。

■ 文 献

- 1) Garzotto M, et al: Recursive partitioning for risk stratification in men undergoing repeat prostate biopsies. *Cancer* 104(9): 1911-1917, 2005.
- 2) Kurosaki M, et al: A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis. *Hepatol Res* 40(3): 251-260, 2010.
- 3) Tanaka Y, et al: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41: 1105-1109, 2009.
- 4) Ge D, et al: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461(7262): 399-401, 2009.
- 5) Suppiah V, et al: IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41: 1100-1104, 2009.
- 6) Kurosaki M, et al: Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol*, 2010. [Epub ahead of print]
- 7) Enomoto N, et al: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334(2): 77-81, 1996.
- 8) Kurosaki M, et al: Analysis of genotypes and amino acid residues 2209 to 2248 of the NS5A region of hepatitis C virus in relation to the response to interferon- β therapy. *Hepatology* 25(3): 750-753, 1997.

- 9) Akuta N, et al: Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 48(6): 372-380, 2005.
- 10) Okanoue T, et al: Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. *J Gastroenterol* 44(9): 952-963, 2009.
- 11) Kurosaki M, et al: Sequences in the interferon sensitivity-determining region and core region of hepatitis C virus impact pretreatment prediction of response to PEG-interferon plus ribavirin: data mining analysis. *J Med Virol* 83: 445-452, 2011.
- 12) Kurosaki M, et al: Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in *IL28B* and viral factors. *J Hepatol* 54: 439-448, 2011.



スタンダード
透析療法

Standard Dialysis Therapy

編集 『腎と透析』編集委員会

東京医学社

14. ウイルス性肝炎

Management for viral hepatitis

泉 並木

Keywords B型肝炎, C型肝炎, PEG-IFN, HCV RNA, HBV DNA

透析患者では、C型肝炎ウイルス感染者が10%前後みられ一般人口より8倍程度高頻度でみられる。また、透析施設でB型肝炎の院内感染によって重篤になった例がみられる。日本透析医学会ではC型肝炎のガイドラインを作成し、肝硬変や肝癌への進展防止をすすめている。ウイルス性肝炎に対する適切な対処が必要である。

I. B型肝炎

透析患者ではB型肝炎ウイルス (HBV) 感染の頻度は一般人口よりわずかに高く、2%程度である。しかし、血液を介して感染するウイルスであるため、HBV キャリアの透析患者で本人に肝機能異常がみられない場合でも、感染することによって被感染者に重篤な肝障害が発生することがある。少量のウイルスによって感染するため、手袋をこまめに交換するなど感染防止のための対策が必要である。

患者のHBs抗原が陽性であった場合、HBV DNAを測定し感染の有無を確認する。職員は自身の感染を防止するため、HBVワクチンを接種しておく必要がある。

II. C型肝炎

わが国における肝細胞癌の約90%はC型あるいはB型肝炎患者から発癌する。C型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性率は一般成人 (献血者) が約1.1%に対して透析患者が約12%と約10倍に

達する。1990年にエリスロポエチン製剤が導入されるまで、腎性貧血に対して頻回に輸血が施行されていたこともあり、透析20年以上を経過した患者のHCV抗体陽性率は約40%ときわめて高い。

1. スクリーニング

HCV感染のスクリーニングはHCV抗体で行う。HCV抗体が陽性であっても、偽陽性 (HCV抗体価が低力価であることが多い) や既感染 (自然治癒やインターフェロン治療の著効例) の場合がある。したがって、HCV抗体陽性のときは必ずHCV RNA定量を測定し、現在HCV感染状態であるかどうかを確認する必要がある。透析患者の肝機能検査の血清トランスアミナーゼ (AST, ALT) は腎機能正常者より低値を示すため、肝機能が正常であっても安心できない。

透析患者においては、非感染者に比較してHCV感染者ではALTが有意に高く (表1)¹⁾、月1回のAST, ALT値測定が必要である。ガイドラインでも透析導入期および他院からの転入時はHCV抗体検査、必要に応じてHCV RNA検査を行うことが推奨され、無症状であっても月に1回以上は血清トランスアミナーゼを測定することが望ましいと記載されている。

2. HCV感染患者の予後

HCV感染透析患者の生命予後はC型肝炎を有しない透析患者よりも有意に不良である (表2)²⁾。特に、肝硬変や肝癌による死亡が多くみられてい

武蔵野赤十字病院消化器科
(〒180-8610 武野市境南町1-26-1)