

特集II

B型肝炎に対する新治療戦略

発癌リスクに基づく
B型肝炎の治療戦略*

黒崎 雅之**
泉 並木**

Key Words : hepatitis B virus (HBV), hepatocellular carcinoma (HCC), nucleotide analogue

核酸アナログ非投与例
からの発癌関連因子

背景

B型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染は肝細胞癌のリスク因子である。発癌するのはHBV感染者のごく一部であるが、従来は抗ウイルス治療の対象外と考えられていたHBe抗原陰性でalanine aminotransferase (ALT) が正常な症例からも発癌がみられる¹⁾。B型肝炎に対する抗ウイルス治療の最終的な目標は肝細胞癌の抑止であるが、多くのコホート研究データの蓄積により、抗ウイルス治療により達成されるALT値の正常化、HBV DNAの陰性化、およびHBe抗原のセロコンバージョンが、長期的には肝細胞癌の発生抑止に寄与することも明らかにされつつある²⁾⁻⁴⁾。このようなB型肝炎自然史の理解と治療法の進歩により、抗ウイルス治療の対象となる症例の範囲は、日本のガイドライン⁵⁾でも海外のガイドライン¹⁰⁾⁻¹²⁾でも拡大傾向にある。しかし、ガイドライン基準外でも発癌する症例があるため、B型慢性肝炎に対する治療適応を判断する上で、適切に発癌リスクを評価することは重要である。本研究では、B型慢性肝炎からの発癌リスクの観点から治療適応を検討した。

、当院通院中で、核酸アナログ治療を施行していないHBe抗原陽性慢性肝炎158例、HBe抗原陰性慢性肝炎93例、HBe抗原陰性非活動性キャリア186例からの発癌リスクを検討した。5年累積発癌率は、HBe抗原陽性慢性肝炎7%、HBe抗原陰性慢性肝炎5%、HBe抗原陰性非活動性キャリア2%、10年累積発癌率は、HBe抗原陽性慢性肝炎13%、HBe抗原陰性慢性肝炎23%、HBe抗原陰性非活動性キャリア4%であった。HBe抗原陰性非活動性キャリアからも、長期的には発癌がみられた(図1)。そこで、ALT値で層別化した解析を行ったところ、10年累積発癌率は、ALT値30 IU/l以下では4%、ALT値31~40 IU/lでは4%に対し、ALT値41~80 IU/lでは19%、ALT値80 IU/l以上では24%であり($P < 0.0001$)、ALT値が高いと発癌リスクが高いが、30 IU/l以下でも低率ながら発癌症例があった(図2)。HBV DNA量による層別解析では、HBV DNAが $4.0 \log \text{copies/ml}$ 未満、 $4.0 \sim 4.9 \log \text{copies/ml}$ 、 $5.0 \log \text{copies/ml}$ 以上からの10年累積発癌率はそれぞれ7%、5%、18%であった(図3)。

厚生労働省の抗ウイルス治療適応 (ALT31 IU/l以上かつHBVDNAがHBe抗原陽性では $5 \log \text{copies/ml}$ 以上、HBe抗原陰性では $4 \log \text{copies/ml}$

* Treatment strategy of chronic hepatitis B based on the risk of HCC development.

** Masayuki KUROSAKI, M.D., Ph.D. & Namiki IZUMI, M.D., Ph.D.: 武蔵野赤十字病院消化器科(〒180-8610 武蔵野市境南町1-26-1); Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Musashino 180-8610, JAPAN

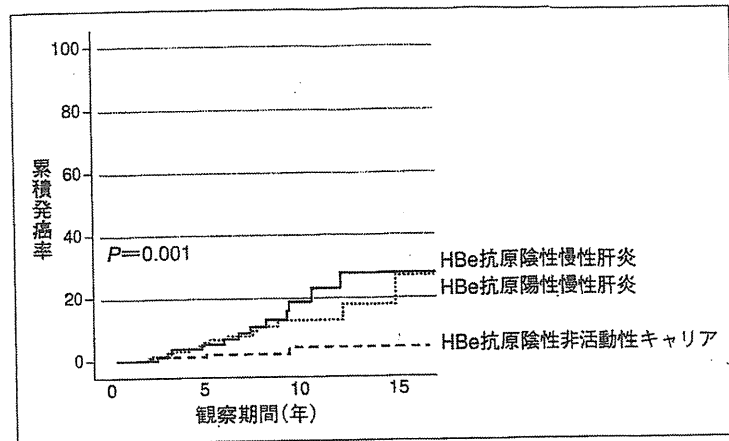


図1 核酸アナログ治療を施行していないHBe抗原陽性慢性肝炎, HBe抗原陰性慢性肝炎, およびHBe抗原陰性非活動性からの累積発癌率

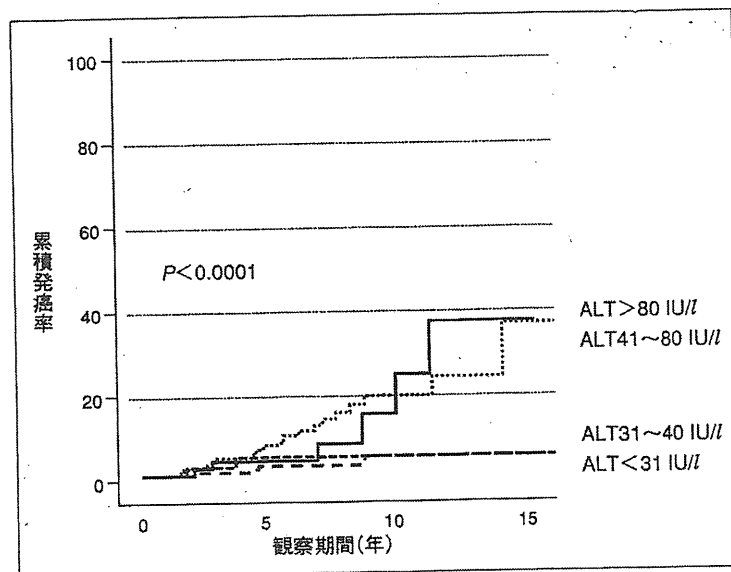


図2 ALT値と累積発癌率

以上)に該当する症例と該当しない症例からの発癌は, 治療適応に該当する症例からの5年発癌率6%, 10年発癌率20%に対して, 該当しない症例からの発癌は5年2%, 10年6%で有意に低率であった(図4). 発癌した症例のうち70%が治療適応基準に該当していたが, 治療適応に該当せず発癌した症例の全例が40歳以上で, 75%がHBe抗原陰性, 75%が男性, 63%が血小板数15万未満であった.

血小板数15万未満はF3-4の予測因子であり(感

度61%, 特異度79%, area under ROCは0.759), 血小板数15万未満からの累積発癌は5年で12%, 10年で25%に対して, 15万以上では, 5年2%, 10年6%であり有意差を認めた($P < 0.0001$)(図5). 多変量解析では, 年齢, 性別, 血小板数, HBV DNA量が独立した発癌危険因子であった(表1).

核酸アナログ治療効果

核酸アナログ治療例での5年累積発癌率は, HBe抗原陽性慢性肝炎5%, HBe抗原陰性慢性

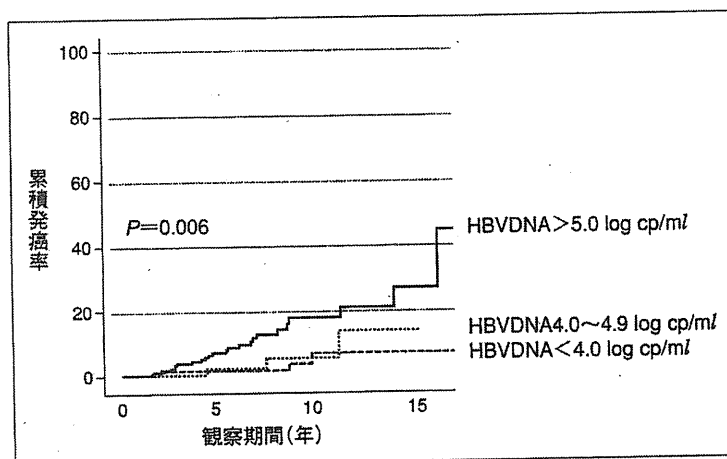


図3 HBV DNA量と累積発癌率

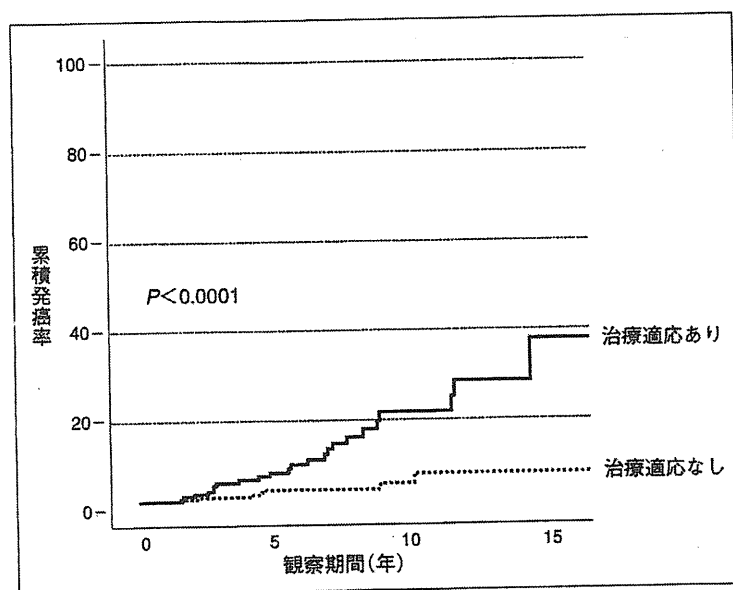


図4 厚生労働省の抗ウイルス治療適応基準と累積発癌率

肝炎6%, HBe抗原陰性非活動性キャリア0%, 10年累積発癌率は、HBe抗原陽性慢性肝炎8%, HBe抗原陰性慢性肝炎6%, HBe抗原陰性非活動性キャリア0%で非投与群と比較し低率であった。核酸アナログ治療からの発癌は、HBVDNA陰性化から3年以内に発癌していた。

核酸アナログを長期継続投与中の症例のうち、肝生検でF3-4であった症例の治療開始前血小板数は10.8万であったが、最終観察時点では14.3万まで上昇した。また、治療開始前に血小板数が15

万未満であった症例の62%において最終観察時点で15万以上への上昇がみられた。

おわりに

ALT値とHBVDNA量による抗ウイルス治療適応基準は、発癌高リスク例の囲い込みにきわめて有用であるが、40歳以上のHBe抗原陰性例にはALT低値、低ウイルス量でも発癌があり、特に血小板数15万未満は肝線維化進行例が多く発癌リスクも高いため、肝細胞癌のサーベイランス

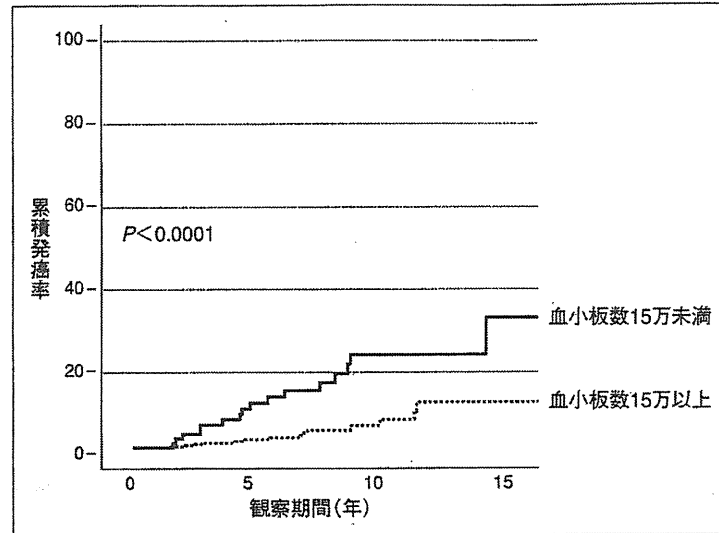


図5 血小板数と累積発癌率

表1 発癌関連因子の多変量解析

	Odds	95%CI	P value
Age : >40(years)	4.27	1.47~12.50	0.008
Gender : Male	2.62	1.12~6.13	0.026
Platelet : <15(10 ⁴ /u)	2.67	1.29~5.51	0.008
HBVDNA : 5.0(log cp/ml)	3.31	1.52~7.19	0.003

が必要であり、抗ウイルス治療の適応と考えられる。核酸アナログ投与による長期持続的なHBVDNA陰性化と血小板数の上昇は肝線維化進展抑制、発癌抑止効果の指標となる可能性がある。

文 献

- 1) Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010; 138 : 1747.
- 2) Yang YF, Zhao W, Zhong YD, et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma : a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2009; 16 : 265.
- 3) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis : the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2009; 44 : 470.
- 4) Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis : an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34 : 593.
- 5) Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis : Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 : 1067.
- 6) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351 : 1521.
- 7) Eun JR, Lee HJ, Kim TN, Lee KS. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma : according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. *J Hepatol* 2010; 53 : 118.
- 8) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B : A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005; 32 : 173.
- 9) 熊田博光. 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療

療の標準化に関する研究. 厚生科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)総括研究
報告書. 2010.

- 10) European Association For The Study Of The L.
EASL Clinical Practice Guidelines. management of
chronic hepatitis B. J Hepatol 2009 ; 50 : 227.

- 11) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B : update
2009. Hepatology 2009 ; 50 : 661.

- 12) Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific con-
sensus statement on the management of chronic
hepatitis B : a 2008 update. Hepatol Int 2008 ; 2 :
263.

* * *

GASTROENTEROLOGY

消化器内科®

Vol.53 No.5

Nov./2011

特集Ⅰ 機能性消化器疾患の基礎と臨床

機能性消化管障害(FGID)のスペクトルとオーバーラップ

社会保険滋賀病院・内科・消化器科・健康管理センター 中島滋美

初診患者にGSRSとSF-36による検討

山梨大学・第一内科 植竹智義, ほか

一般住民におけるIBSの有病率とライフスタイル, 心理社会的背景との関連

弘前大学・消化器血液内科 佐藤 研, ほか

高齢者の生活調査にもとづく食欲および食事摂取量との関連

美祿市立美東病院 村上不二夫

機能性ディスペプシア患者の内視鏡所見と上腹部症状や胃運動機能との関連性

大阪市立大学・消化器内科 越智正博, ほか

胃形態と上腹部症状との関連

群馬大学・光学医療診療部 草野元康

機能性ディスペプシアにおける視覚ストレスの胃壁トーンおよび内臓知覚への影響

東北大学・心療内科 庄司知隆, ほか

機能性消化器疾患の診断および治療効果判定における

Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)の有用性

国立長寿医療研究センター 消化機能診療科 洪 繁, ほか

ガスを全症から消化管運動異常

筑波大学・消化器内科 鈴木英雄, ほか

NBIを用いた十二指腸球部の血管像の評価とその変動

横浜南共済病院・消化器内科 洲崎文男

感染後過敏性腸症候群の病理

東北大学・行動医学 金澤 素, ほか

日本人における機能性胃腸病と社会的背景

金沢医科大学・消化器内科 有沢富康, ほか

機能性ディスペプシア (functional dyspepsia, FD)患者における

5-HT₃および5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{3A}, 5-HT_{4A}の遺伝子多型と胃排出能との相関関係

日本医科大学・消化器内科 新福摩弓, ほか

過敏性腸症候群におけるβ-3ARおよびCHRM-3遺伝子多型と病態との関係

岩手医科大学・消化器・肝臓内科 鳥谷洋右, ほか

特集Ⅱ 肝炎ウイルスによる病態形成, 治療抵抗性獲得のメカニズム

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN_α-2B/RBV治療抵抗性に関わるHCV遺伝子変異およびIL28B遺伝子多型

筑波大学・消化器科 黒崎雅之, ほか

C型慢性肝炎の治療効果に関係するウイルス側, 生体側因子

虎の門病院・肝臓センター 鈴木文孝

IL28B SNPによるPEG-IFN/RBV併用療法におけるHCV動態変化

山梨大学 肝疾患地域先端医療システム学 前川伸哉, ほか

C型慢性肝炎に対するIFN治療効果に対するケノムワイドSNP関連解析

広島大学・分子病態制御内科 越智秀典

C型慢性肝炎に対するIFN治療抵抗性における肝内ISGs発現とIL28B遺伝子多型の役割

金沢大学・先端医療技術学 本多政夫, ほか

IL28B遺伝子多型による遺伝子発現制御機構の解明

国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター 杉山真也, ほか

C型肝炎ウイルスNS5A蛋白とToll-like receptorシグナル伝達経路を介したApoptosisの抑制

千葉大学・腫瘍内科 田村 玲, ほか

Genotype2b HCV感染培養系におけるIL-6を介したIFN抵抗性発現機構

JAとりで総合医療センター 消化器内科 須田剛生, ほか

B型肝炎ウイルスにおけるgenotype, precore領域frameshiftの意義

東北大学・消化器内科 井上 淳, ほか

HBV感染クローンの多様性と治療抵抗性の連関

京都大学・消化器内科 西島規浩, ほか

科学評論社

特集II 肝炎ウイルスによる病態形成, 治療抵抗性獲得のメカニズム

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN・RBV治療抵抗性に関わるHCV遺伝子変異およびIL28B遺伝子多型*

黒崎 雅之**
泉 並木**

Key Words : IL28B, interferon sensitivity determining region (ISDR), data mining, decision tree, chronic hepatitis C, peginterferon, ribavirin

はじめに

C型慢性肝炎に対する現時点での標準治療方法はpeg-interferon (Peg-IFN)・RBV併用療法であるが, 本治療法でウイルス排除 (sustained virological response : SVR) が得られるのは約50%の症例である。治療抵抗性を規定するウイルス因子について, 本邦においてC型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子構造と治療効果との関連が精力的に研究されており, NS5A領域のinterferon sensitivity determining region (ISDR)¹⁾²⁾, Core領域アミノ酸70, 91の遺伝子変異³⁾⁴⁾が治療効果と密接に関連することが報告されてきた。一方, 2009年にGenome-Wide Association Study (GWAS)により, IL28B遺伝子近傍のSNPがC型肝炎に対するPeg-IFN・RBVの治療効果と関連することが複数の研究者からほぼ同時に報告され^{5)~7)}, この遺伝子が治療効果を規定する最も重要な宿主因子であることが示された。C型肝炎に対するPeg-IFN・RBV治療抵抗性には, これらの宿主因子, ウイルス因子が密接関連しており, これらをいかに臨床診療に活用してゆくかが重要である。

データマイニングは仮説を設定しない網羅的解析手法であり, 従来はビジネス領域で用いられてきたが, 最近では医学分野への応用も行われている。

われわれはデータマイニング手法を用いて, C型肝炎に対するPeg-IFN・RBVの治療効果を予測する方法を開発し報告してきた^{8)~14)}。今回は, C型肝炎に対するPeg-IFN・RBV治療効果を規定するIL28B遺伝子多型とウイルス側治療抵抗性因子をデータマイニングにより統合的に解析し治療抵抗性メカニズムを検討した。

解析対象とデータマイニング解析方法

対象は, Peg-IFN・RBV療法を行った genotype1b, 高ウイルス量のC型肝炎496例である。IL28B遺伝子近傍のSNP : rs8099917をDigiTag2法により決定し, MajorタイプをTT, MinorタイプをGG/TGと定義した。ISDR, Core70, Core91の遺伝子は, ダイレクトシーケンシング法で決定した。対象症例の平均年齢は57歳, 女性が50%で, 治療抵抗性HCVであるISDR変異数0~1は88%, Core70変異型は41%, Core91変異型は40%であった。SVRは治療終了後24週時点でHCV RNA陰性, NVRは治療中HCV RNA陰性化が得られなかった症例と定義した。

IL28B遺伝子多型, ウイルス遺伝子変異, およ

* Prediction of resistance to Peg-IFN, RBV therapy using IL28B polymorphism and HCV mutation.

** Masayuki KUROSAKI, M.D. & Namiki IZUMI, M.D.: 武蔵野赤十字病院消化器科(〒180-8610 武蔵野市境南町1-26-1) ; Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Musashino 180-8610, JAPAN

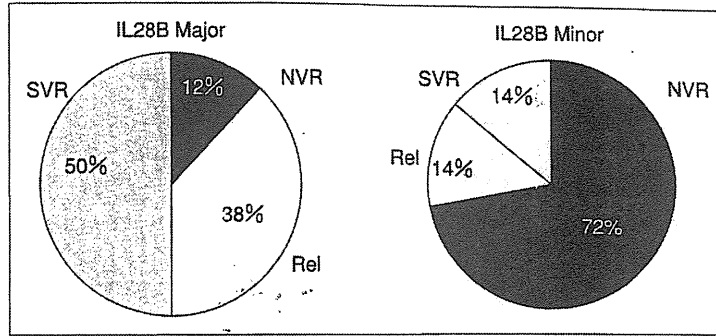


図1 IL28B遺伝子タイプとPeg-IFN・RBV併用療法の治療効果
SVR: ウイルス学的著効果, NVR: ウイルス非陰性化, Rel: 再燃

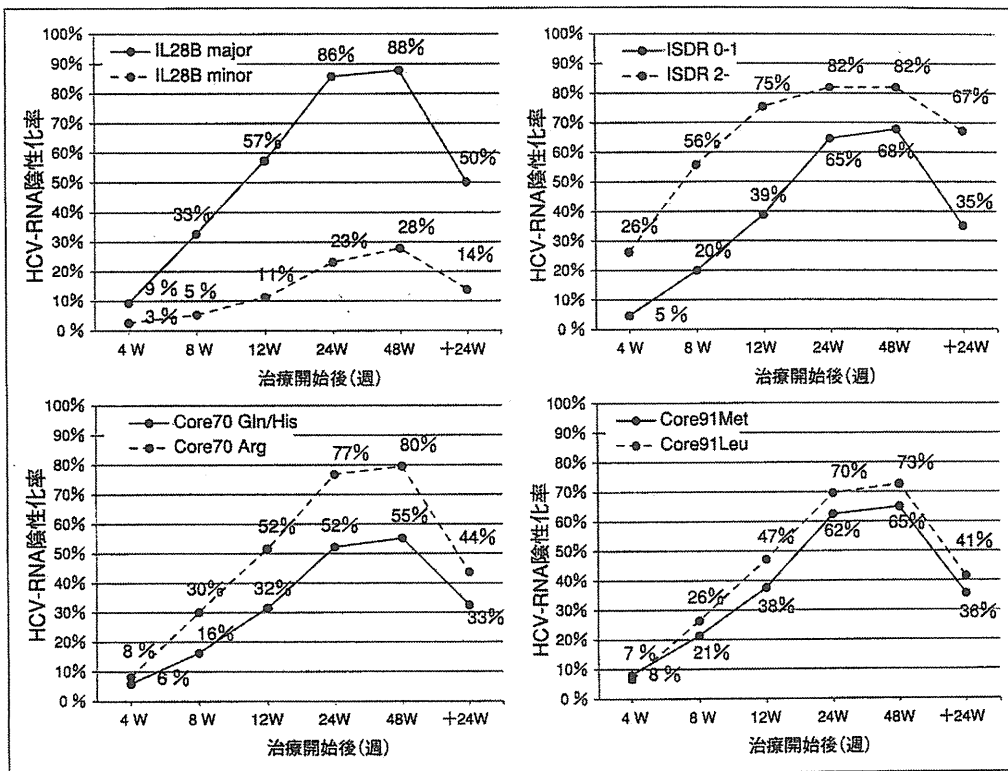


図2 IL28B遺伝子タイプ, 治療抵抗性HCV遺伝子変異と経時的HCV陰性化率(文献¹¹⁾より引用)

び他の臨床検査値をデータマイニングにより統合的に解析し治療抵抗性メカニズムを検討した。データマイニング解析とは、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。データマイニングにはさまざまな解析手法があり、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つつある⁸⁾。今回の解析では、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したなかから、ウイルス学的著効(SVR)を最も効率よく判別する因子をコンピュータソフトウェアIBM SPSS Modelerを用いて自動的

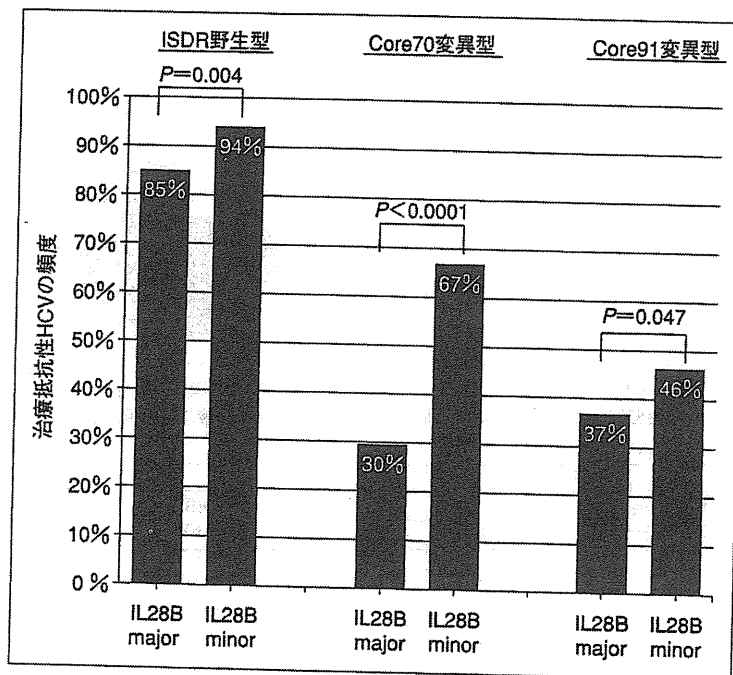


図3 IL28B遺伝子タイプと治療抵抗性HCV遺伝子変異の関連
(文献¹³⁾より引用)

に探索し、治療効果規定因子に関する決定木を構築した。この探索過程において、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が、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われるため、20症例以下になった時点で解析を終了するように設定した。

IL28B遺伝子と治療抵抗性

今回の解析対象症例の39%がSVR、30%がNVRであった。IL28B遺伝子多型の頻度を検討すると、Majorタイプは、全体の70%、Minorタイプは全体の30%であった。IL28Bにより治療効果は大きく異なり、IL28B MajorタイプではSVRが50%、再燃が38%で、NVRはわずか12%であった。すなわちMajorタイプでは、88%の症例において、治療中にウイルスが陰性化していた。これとは

対照的に、IL28B Minorタイプでは72%がNVRで、SVRはわずか14%、再燃は14%であった。すなわち、治療中にウイルスが陰性化したのは28%に過ぎなかった(図1)。この結果からIL28B遺伝子は、治療中のウイルス陰性化を規定する重要な因子であることが示された。

治療中の経時的なウイルス陰性化率も、IL28B Majorタイプでは有意に高く、4週以内のウイルス陰性化(RVR)は13%、12週以内のウイルス陰性化(cEVR)は67%であったのに対し、IL28B Minorタイプではいずれの時点でのウイルス陰性化率も有意に低く、RVRは2%、cEVRは12%であり(図2)¹³⁾、IL28B Minorタイプでは早期の抗ウイルス効果を得るのがきわめて困難であることが明らかとなった。

IL28B遺伝子と治療抵抗性 HCV遺伝子の関連

一方でウイルス遺伝子と治療反応性を経時的に検討すると、ISDR野生型では2個以上の変異を有する変異型と比較し有意にHCV陰性化率が

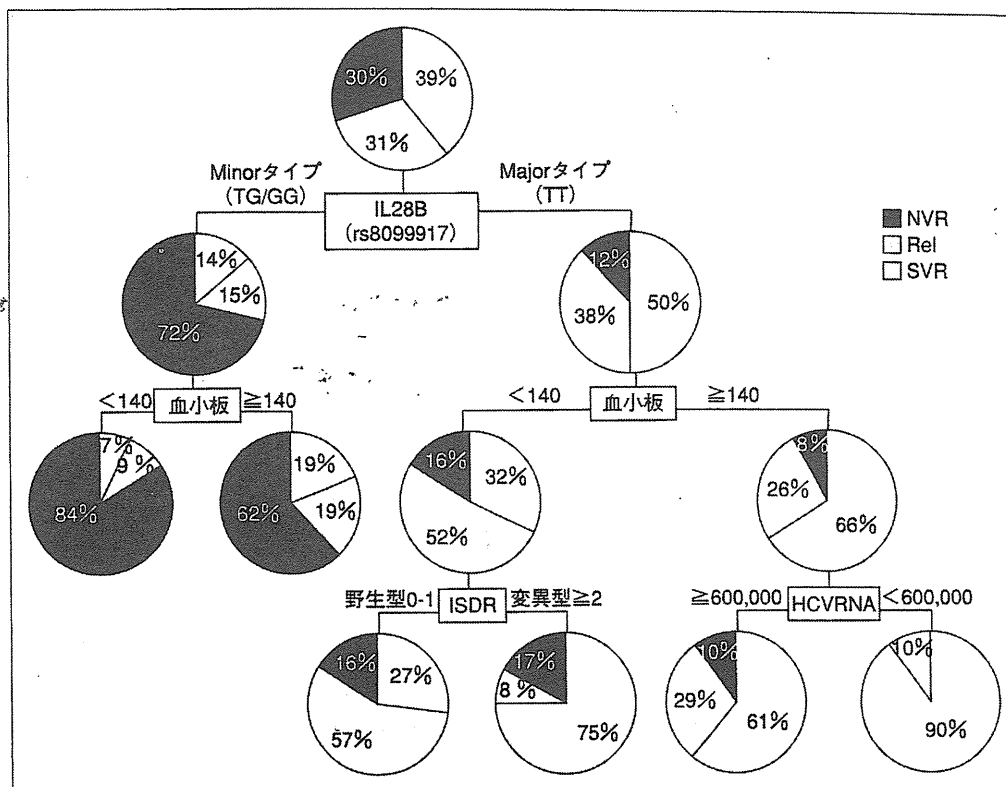


図4 IL28B遺伝子とHCV遺伝子変異を含む治療抵抗性要因のデータマイニング解析
SVR：ウイルス学的著効果，NVR：ウイルス非陰性化，Rel：再燃(文献¹³⁾より引用)

低く、Core70, 91の変異型では、野生型と比較し有意にHCV陰性化率が低かった(図2)¹³⁾。

IL28Bなどの宿主遺伝子は、ウイルス遺伝子とは独立した要因であると想定していたが、両者の関連性を検討すると、IL28B Minorタイプでは治療抵抗性のHCV遺伝子の頻度が有意に高かった。すなわち、治療抵抗性の遺伝子を有している宿主には、治療抵抗性のHCVが感染していることが明らかとなった(図3)。

IL28B遺伝子とHCV遺伝子変異を含む治療抵抗性要因の検討

NVRと関連する因子を検討したところ、単変量解析ではGGT、血小板数、肝線維化、HCV RNA量、ISDR野生型、Core70変異型、IL28B遺伝子 Minorタイプが有意因子であったが、多変量解析では血小板数、肝線維化、HCV RNA量、IL28Bが有意な独立因子として抽出された(表1)。一方

で、SVRと関連する因子としては、単変量解析では年齢、血小板数、肝線維化、HCV RNA量、ISDR変異型、Core70野生型、IL28B遺伝子 Majorタイプが有意因子であったが、多変量解析では血小板数、肝線維化、HCV RNA量、IL28BおよびISDRが有意な独立因子として抽出された(表2)。

データマイニングによる統合的解析

これらの因子をデータマイニングにより統合的に解析し、治療効果予測モデルを構築した¹⁴⁾。NVRは全体では30%だが、IL28BがMinorで血小板数が14万未満では84%ときわめて高率であった。IL28BがMinorでは血小板数が14万以上でもNVR率は62%と高率であった。一方、IL28BがMajorで血小板数が14万以上だとNVRの可能性はきわめて低く8%であり、14万未満であればNVR率は16%であった(図4)。一方、SVRについては、IL28BがMajorで血小板数が14万以上であればSVR

表1 ウイルス非陰性化(NVR)に関する因子

	単変量解析			多変量解析		
	Odds	95%CI	P value	Odds	95%CI	P value
GGT	1.004	1.00~1.01	0.029	1	1.00~1.00	0.715
血小板	0.95	0.91~0.99	0.009	0.92	0.87~0.98	0.006
肝線維化:F3-4	2.23	1.46~3.42	0.0002	1.97	1.09~3.57	0.025
HCV-RNA: $\geq 600,000$ IU/ml	1.83	1.05~3.19	0.035	2.49	1.17~5.29	0.018
ISDR野生型(変異数 ≤ 1)	2.14	1.08~4.22	0.03	0.96	0.78~1.18	0.707
Core70変異型	3.23	2.16~4.78	<0.0001	1.41	0.83~2.42	0.207
IL28B Minorタイプ	19.24	11.87~31.18	<0.0001	20.83	11.63~37.04	<0.0001

表2 ウイルス学的著効(SVR)に関する因子

	Univariable			Multivariable		
	Odds	95%CI	P value	Odds	95%CI	P value
年齢	0.97	0.95~0.99	0.0003	0.99	0.96~1.01	0.199
血小板	1.12	1.01~1.16	<0.0001	1.13	1.08~1.19	<0.0001
肝線維化:F0-2	2.64	1.65~4.22	<0.0001	1.87	1.07~3.28	0.029
HCV-RNA: <600,000 IU/ml	2.49	1.55~3.98	0.0001	2.75	1.55~4.90	0.001
ISDR変異型(変異数 ≥ 2)	3.78	2.14~6.68	<0.0001	2.11	1.06~4.18	0.033
Core70野生型	1.61	1.11~2.28	0.012	0.84	0.52~1.35	0.47
IL28B Majorタイプ	6.21	3.75~10.31	<0.0001	7.41	4.05~13.57	<0.0001

は66%, 血小板数が14万未満ではSVRが32%であり, 血小板数が少ない線維化が進行していると考えられる症例では, IL28B遺伝子が効きやすいMajorタイプでも, SVRの確率が約半分であった。IL28BがMajorで血小板数が14万以上の症例のなかでも, HCV RNAが600KIU/ml未満であれば, SVRは90%ときわめて高率であり, また, IL28BがMajorで血小板数が14万未満でも, ISDR変異が2個以上では, SVR率は75%と高率であったのに対し, ISDRが野生型であるとSVRは27%であった。注目すべきは, ISDRが変異型でも野生型でもNVR率は変わらないため(16% vs. 17%), SVR率の差異は, ISDR野生型では再燃率が高い(57% vs. 8%)ことに起因すると解釈された。

考 察

IL28B遺伝子多型は, C型慢性肝炎に対するPeg-IFN・RBVの治療効果を規定する最も重要な因子であった。治療抵抗性にはウイルスが陰性化しないNVRと, 陰性化したウイルスが再出現する再燃がある。NVRについては, HCV遺伝子ISDR野生型, Core70遺伝子変異型は, 個々に検討すると有意な治療抵抗性要因であったが, IL28Bとこれらの治療抵抗性HCVは相互に関連している

ため, 多変量解析を行うとNVRの予測においてHCV遺伝子は有意な因子とはならなかった。しかし, IL28Bは再燃に関連しないのに対しISDRは再燃関連因子であるため, SVR予測においてはIL28BとISDRは独立した予測因子であった。これらの因子をもとに作成した治療効果予測モデル¹³⁾では, IL28Bが最も重要な治療抵抗性因子であったが, その他の宿主側の難治要因は血小板数低値であり, ウイルス側の難治要因は, 高ウイルス量とISDR0-1であった。このモデルを使用することにより, 治療開始前に個々の症例における治療効果を予測することが可能であり, 治療効果予測に基づいた治療計画の非常に重要な情報になる。

文 献

- 1) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, 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* 1996; 334: 77.
- 2) Kurosaki M, Enomoto N, Murakami T, 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-beta therapy.

- Hepatology 1997 ; 25 : 750.
- 3) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, 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* 2005 ; 48 : 372.
 - 4) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b : amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 403.
 - 5) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009 ; 13 : 13.
 - 6) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009 ; 461 : 399.
 - 7) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009 ; 13 : 13.
 - 8) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, et al. A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis. *Hepatol Res* 2010 ; 40 : 251.
 - 9) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki 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* 2011 ; 83 : 445.
 - 10) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, et al. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 401.
 - 11) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, 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* 2011 ; 54 : 439.
 - 12) Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, et al. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther* 2011 ; 16 : 685.
 - 13) Kurosaki M, Izumi N. Reply to : "Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using RVR". Decision model incorporating IL28B genotype and ISDR could identify patients with high probability of SVR among patients who failed to achieve RVR. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 439.
 - 14) Hiramatsu N, Kurosaki M, Sakamoto N, et al. Pre-treatment prediction of anemia progression by pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C infection : decision-tree analysis. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 1111.

* * *

KAN・TAN・SUI
(Japan)

肝胆膵

2011

12

特集●

C型肝炎のすべて

2012

特大号

Vol.63 No.6 Dec. 2011 アークメディア

データマイニングを用いた治療効果予測…………… 武蔵野赤十字病院 黒崎 雅之, 他…1126

インターフェロンの上手な使い方

ペグインターフェロン/リバビリン併用療法: 成績の集大成

…………… 大阪大学 平松 直樹, 他…1137

インターフェロン製剤の使い分け: IFN 抗体に絡めて

…………… 兵庫医科大学 久家 千紗, 他…1145

HCV 感染における鉄代謝障害と除鉄療法の効果

…………… 札幌医科大学 宮西 浩嗣, 他…1152

肝移植後の HCV 感染に対する PEG-IFN/Ribavirin 療法

…………… 北海道大学 武富 紹信, 他…1158

テラプレビル: DAA 時代の到来

NS3-4A プロテアーゼ阻害薬開発の軌跡: テラプレビル

…………… 田辺三菱製薬株式会社 山田一磨呂, 他…1165

テラプレビル・PEG インターフェロン・リバビリン併用療法:

海外臨床試験成績…………… 千葉大学 神田 達郎, 他…1172

テラプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の国内開発治験

— C 型肝炎の抗ウイルス療法は新たな時代へ—

…………… 札幌厚生病院 狩 野 吉 康…1179

テラプレビルにおける皮膚症状とその対策

…………… 社会保険中央総合病院 鳥 居 秀 嗣…1188

テラプレビル 3 剤併用療法とヒト遺伝子多型: *IL28B*, *ITPA*

…………… 虎の門病院 鈴 木 文 孝…1194

テラプレビル耐性変異とその対策…………… 山梨大学 小松 信俊, 他…1200

次世代の DAA 製剤: 開発状況

海外における DAA 開発臨床試験: 最近の動向

…………… 東京医科歯科大学 坂 本 直 哉…1207

TMC435…………… 大阪大学 竹 原 徹 郎…1214

新しいプロテアーゼ阻害剤: MK7009…………… 新小倉病院 野 村 秀 幸…1219

BI201335…………… 山梨県立中央病院 星野 裕治, 他…1224

NS5B ポリメラーゼ阻害薬…………… 山梨大学 前 川 伸 哉…1232

NS5A 阻害剤…………… 大阪市立大学 田守 昭博, 他…1239

DAA 多剤併用療法の効果…………… 虎の門病院 瀬 崎 ひとみ…1245

DAA と薬剤耐性変異…………… 北海道大学 髭 修 平…1249

症例に応じた DAA 治療時期の選択…………… 東北大学 近藤 泰輝, 他…1255

バックナンバー案内・広告掲載一覧……………	1262	投稿規定……………	1263
次号予告・編集後記(坂本 直哉)……………	1264	総目次・総索引……………	巻末

データマイニングを用いた治療効果予測

黒崎雅之* 泉 並木*

索引用語：データマイニング，決定木，発癌，再燃，貧血

1 はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)に対する新規抗ウイルス薬の登場により，標準治療法は新規抗ウイルス薬・ペグインターフェロン・リバビリンの3剤併用療法に移行していく。しかし，貧血などの副作用や忍容性を勘案すると，今後もペグインターフェロン・リバビリンの2剤併用療法は選択肢のひとつとなる。2剤併用療法では，難治性であるgenotype 1型，高ウイルス量のウイルス学的著効(SVR)率は約50%である。高齢，および女性ではSVR率が低いことが国内の多施設から再現性を持って報告されてきたが^{1,2)}，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若年男性でも非SVRとなる症例が約30~40%存在する。すなわち，年齢と性別による治療効果予測には限界があるため，実地臨床の場では治療効果と関連するウイルス因子^{3,4)}，宿主因子^{5~7)}と臨床データを組み合わせてSVRが高率に期待できる症例を治療開始前に同定す

ることで，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をたてることが必要である。また，治療に反応した症例に対しては，再燃の予測と対策が重要である。

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(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)。この研究班では，5年以上経過観察したC型慢性肝炎からの発癌にかかわる因子をデータマイニング解析で分析し，簡単な臨床検査の組み合わせで，発癌リスクを予測するモデルを構築した。また，genotype 1型，高ウイルス量のC型慢性肝炎に対してペグインターフェロン・リバビリン併用療法を施行した症例の臨床データをデータマイニ

Masayuki KUROSAKI et al : Predictim of response to peg-interferon rivabirin therapy in chronic hepatitis C by data mining analysis

*武蔵野赤十字病院消化器科 [〒180-8610 東京都武蔵野市境南町1-26-1]

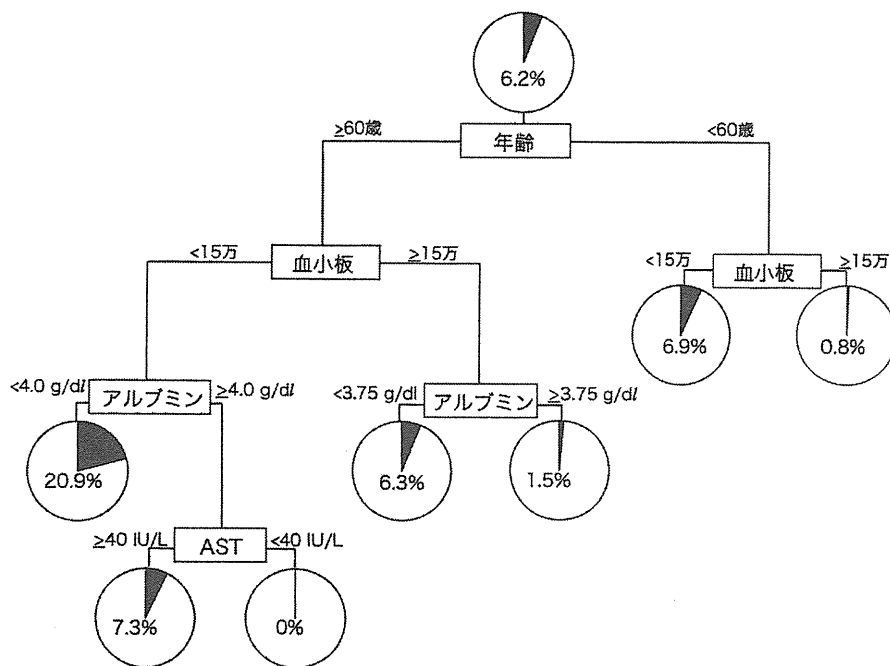


図1 一般検査を用いた発癌リスクの予測モデル(文献9から改変引用)

ングで分析し、治療開始前にSVRが得られる確率を予測するモデルを構築した。C型肝炎ウイルス遺伝子変異は、治療効果と密接に関連するが、肝臓非専門医が日常診療のなかで同検査を行うことは困難であるため、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、あるいは宿主遺伝子の知見も取り入れて、より精密に治療効果予測を行うためのモデルも作成した。

本稿では、データマイニング手法を用いたC型慢性肝炎に対する治療効果の予測について紹介する。

2 データマイニングについて

データマイニング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。データマイニング解析のなかで最も臨床的な判断に応用しやすいのが決定木解析である。この解析では入手可能なすべての検査データのなかから調べたい事象(たとえば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し、その因子に基づいて症例を分類してゆく。判別因子が連続変数であった場合には、最適なカットオフ値も決定する。さらに分類されたそれぞれのグループに対して同様の探索を繰り返す。それ以上有意な判別因子がなくなるまでこのプロセスを反復する。細かく分類しすぎると、別の症例にあてはめた際の再現性が損なわれるため、症例が一定数以下になると分岐が自動的に止まるように設定する。これにより症例がフローチャート構造に分類される⁸⁾。通常は、解析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、モ

デル作成群のデータで解析を行った結果を検証群の症例をあてはめて、モデルの妥当性を確認する(内部検証)。さらに、全く別のコホートで再現性を確認することで、質の高い検証ができる(外部検証)。結果の解釈に専門的な知識は必要なく、症例のデータをあてはめて判別木をたどるだけで結果にたどりつくことができるため、通常の統計解析よりも臨床での活用に適した解析といえる。

3 一般検査を用いた発癌リスクの予測

C型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療適応を検討するうえで、発癌リスクは重要な判断基準となる。武蔵野赤十字病院で5年以上経過観察したC型慢性肝炎1,003例を対象とし、5年以内に発癌する確率を予測する因子を解析した。肝線維化や肝脂肪化は発癌と関連するが、日常診療で容易に使用できるモデルの作成を目指したため、これらの肝組織所見は解析に含めなかった。全体での5年以内の発癌率は6.2%であった。データマイニング解析(図1)で発癌と関連する因子は年齢、血小板数、アルブミン値、AST値であった。60歳以上で、血小板数が15万未満、かつアルブミンが4.0 g/dl未満の症例の発癌率が最も高く、5年発癌率が20.9%であった。これは、高齢で肝線維化が進行している症例の発癌率が高いことを反映していると考えられ、このような症例では綿密な肝細胞癌の画像サーベイランスが必要であり、また早急に抗ウイルス治療を検討する必要がある。次に発癌率が高いのは、60歳以上で、血小板が15万未満、アルブミン値は4.0 g/dl以上で、AST値が40 IU/L以上の症例では5年発癌率が7.3%であるのに対し、AST値が40 IU/L未満では発癌率が0%であった。また、60歳以上で、血小板数が15万以上あっても、アルブミン値が

3.75 g/dl未満であれば5年発癌率は6.3%、アルブミン値が3.75 g/dl以上であれば、5年発癌率は1.5%であった。このように、血小板数とアルブミン値を組み合わせることで、臨床的に発癌を判別する有用なマーカーになると推察される。60歳未満の若年者でも、血小板数が15万未満であれば5年発癌率は6.9%あることを臨床医は十分に認識する必要がある。一方、60歳未満で血小板数が15万以上であれば、5年発癌率は0.8%であり、将来の次世代治療薬まで待つことも選択肢の一つになると考えられる。モデル作成には使用しなかった600症例による外部検証で再現性は非常に良好であった⁹⁾。このモデルは、簡単な血液検査結果のみを使用しているため、経過中に何回でも測定することができ、データを随時あてはめて、リアルタイムに発癌リスクを評価することができる。発癌リスクを把握することは、ウイルス排除を目標としたインターフェロン治療、あるいは発癌抑止を目標としたインターフェロン少量長期療法や肝庇護療法を勧める説得力のあるエビデンスとして利用でき、個々の症例の発癌リスクに応じた肝細胞癌スクリーニング計画を立てるうえでの重要な情報になる。

C型慢性肝炎に対してペグインターフェロン・リバビリン併用療法が発癌を抑制できるかを検討するため、多施設共同研究により東京医科歯科大学、山梨大学、虎ノ門病院、大阪市立大学、大阪大学、名古屋市立大学からペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行い5年以上経過観察した1,072例(SVRが得られた472例、およびSVRが得られなかった600例)のデータを収集した。個々の症例のデータを発癌予測モデルにあてはめ、発癌リスクが高い症例と低い症例に分類し、それぞれについて、SVRが発癌率に及ぼす影響

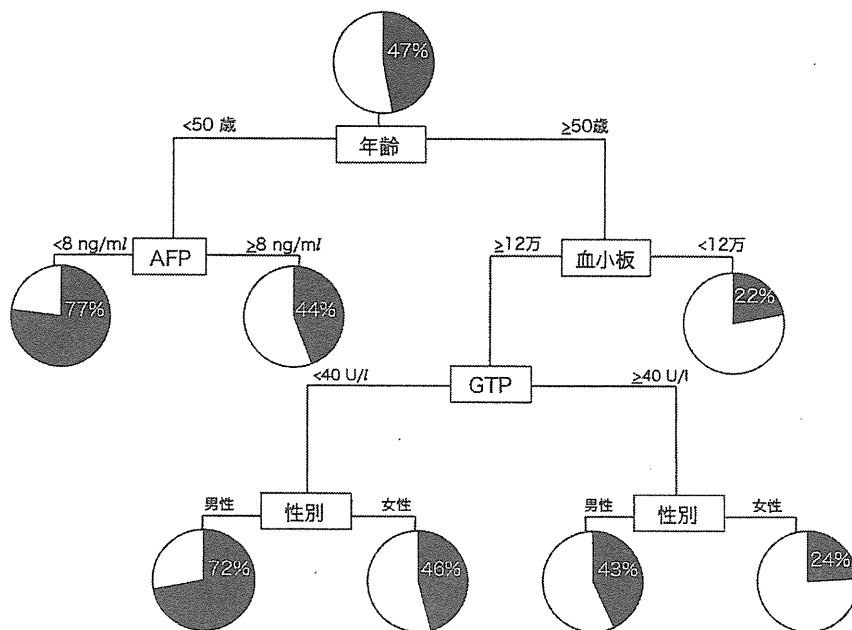


図2 一般検査を用いたペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測モデル (文献10から改変引用)

を検討したところ、発癌リスクの高い症例においては、SVRが得られれば5年発癌率は4.5%、SVRが得られなければ5年発癌率は9.5%であり、SVRにより発癌率が有意に抑制されることが示された(p=0.04)。一方、発癌リスクが低い症例では、SVRと非SVRの5年発癌率はそれぞれ0.9%と1.8%であり、少なくとも5年の経過観察の範囲内では有意差はなかった。以上の結果からも、発癌リスクの高い症例においてこそ、抗ウイルス療法を行いHCV駆除することが発癌抑止において重要な意味を持つことが分かる⁹⁾。

4 一般検査を用いたペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測

多施設共同研究により、genotype 1型、高ウイルス量のC型慢性肝炎でペグインターフェロン・リバビリン併用療法を施行した

1,276例のデータを収集し、保険の範囲内で測定できる一般的な検査のみで治療効果を予測するモデルを作成した。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歳未満男性63%であった。データマイニング解析では、年齢、AFP値、血小板数、 γ -GTP値、性別が治療効果と関連する因子であった(図2)。その中で最も上位の判別因子は年齢であり、50歳未満のSVR率は70%に対し、50歳以上では41%であった。50歳未満の中ではAFP値が第二判別因子であり、AFP値が8 ng/ml未満のSVR率77%に対し、8 ng/ml以上ではSVR率は44%であった。肝線維化ステージとAFP値には正の相関があるため、AFP値は肝線維化を反映するマーカーとして判別因子に選択されたと推察される。50歳以上では第二判別因子は血小板数であり、血小板数が12万未満のSVR率は22%であった。

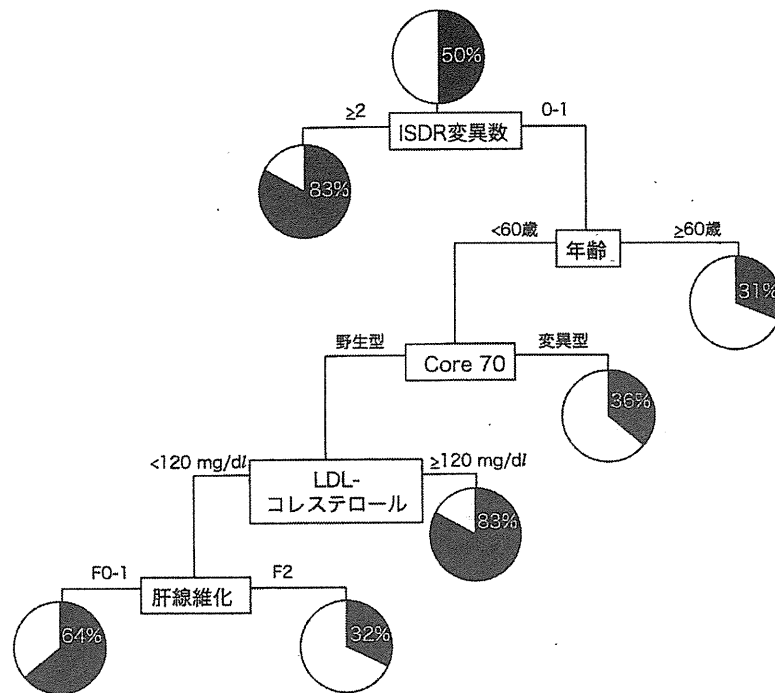


図3 C型肝炎ウイルス遺伝子解析を含む ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測モデル(文献11から改変引用)

血小板数12万以上の症例の中では、第三判別因子は γ -GTP値であり、40 IU/L以上だとSVR率が低下した。第四判別因子は性別であり、これらの因子の組み合わせにより症例は7つのグループに分類された。SVR率は最高で77%、最低で22%であった。「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)」研究班との共同研究で、国立病院機構のデータをあてはめた外部検証を行った結果でも、このモデルの再現性が非常に良好であることが確認された¹⁰⁾。このモデルは、日常診療で簡単に入手可能な項目のみを使用しているため、外来やベッドサイドで個々の患者さんのデータをあてはめることが容易であり、一般臨床医がSVRを得られやすい症例をエビデンスに基づいて同定し、積極的に治療を勧められた

めのツールとして利用できる。

5 C型肝炎ウイルス遺伝子解析を含むペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測

C型肝炎ウイルス遺伝子NS5A (ISDR)のアミノ酸変異数やCore領域のアミノ酸変異を含めてデータマイニング解析を行ったところ、SVRと関連する因子として、ISDR変異数、年齢、Core70のアミノ酸置換、LDL-コレステロール値、肝線維化が同定された(図3)。最も上位の判別因子はISDRでありISDRに2個以上変異があるとSVR率が83%であるのに対し、変異数0-1では44%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31%であった。また60歳未満でもCore70のアミノ酸が変異型で

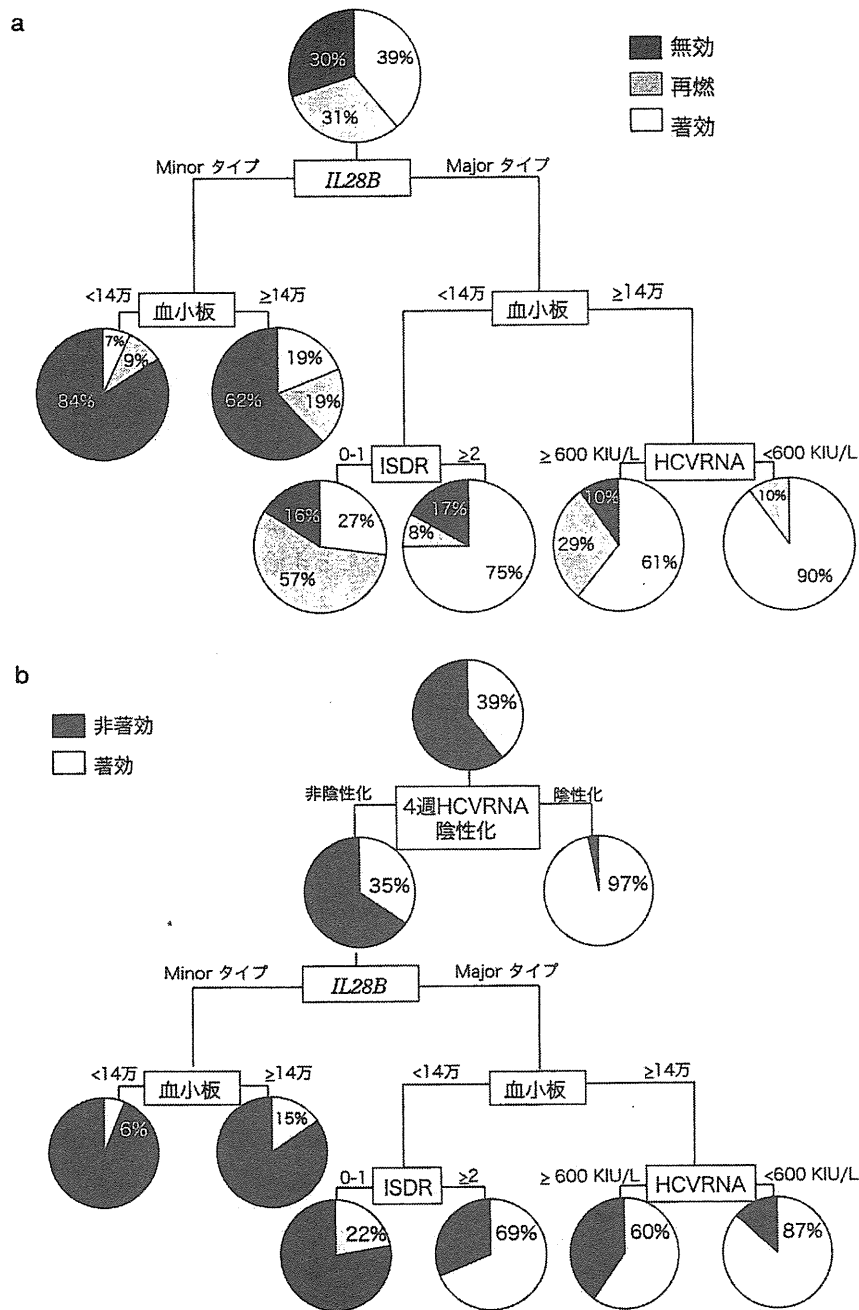


図4 a: *IL28B* 遺伝子を含む ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の 治療効果予測モデル(文献12から改変引用)
 b: 4週治療反応性と *IL28B* 遺伝子を含む ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の 治療効果予測モデル(文献13から改変引用)