

機関番号：32713

研究種目：研究基盤（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590521

研究課題名（和文）C型肝炎ウイルスに対する治療効果予測に関する解析

研究課題名（英文）Analyses on the efficacy of therapy for HCV infection

研究代表者

立浪 忍（TATSUNAMI SHINOBU）

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70197383

研究成果の概要（和文）：本邦のHCV感染患者におけるインターフェロンによる治療効果を予測した。インターフェロンの治療効果は、HCVのRNA濃度と、HCVの型に依存すると仮定し、sustained viral response (SVR)の状態が達成できる割合はロジスティック関数で記述できるものとした。治療効果の最小値は2004年に集計した時点のものとした。HCVのRNA濃度と、HCVの型のデータがない患者については、乱数の値を代入して計算した。2004年時の治療効果を想定した場合、SVRが達成できる割合はHCV単独感染例において $37.1 \pm 1.2\%$ 、HCV・HIV重複感染例において $35.7 \pm 1.8\%$ であった。治療効果が上昇し、HCVが1型でHIVの重複感染があり、 $6.0 \text{ Log IU/mL}$ のRNA濃度において50%の効果が期待できる場合には、SVRの達成割合は $68.4 \pm 1.2\%$ （HCV単独感染）および $47.4 \pm 2.0\%$ （HCV・HIV重複感染）と算出された。今般の結果はHCVの治療を開始する参考となろう。

研究成果の概要（英文）：We estimated the benefits of the interferon therapy among Japanese patients infected with HCV. In case of data defects, each patient's viral genotype and RNA concentration were substituted by random numbers simulating the distribution of the actual observation. By repeating the computation 1000 times, we estimated the number of sustained viral responders (SVR) resulting from the therapy.

Under the most conservative condition corresponding to minimum efficacy, for example, the estimate for SVR was  $35.7 \pm 1.8\%$  and  $37.1 \pm 1.2\%$  for HIV-negative and positive patients, respectively. On the other hand, it was  $55.7 \pm 2.0\%$  and  $68.4 \pm 1.2\%$  under improved conditions in which the therapy efficacy was set as 50%, respectively at  $6 \text{ Log IU/mL}$  for HCV subtype 1 in HIV-positive patients. These estimates will be helpful for making a decision regarding interferon therapy among the present subjects.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	300,000	90,000	390,000
2009年度	300,000	90,000	390,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	1,200,000	360,000	1,560,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：HCV、インターフェロン、生存関数、乱数、ロジスティックモデル

## 1. 研究開始当初の背景

本邦の血友病を中心とする血液凝固異常症のなかで、37%が HCV に感染しており、さらにその中の 25%以上の患者が HCV と HIV に重複感染している。HCV・HIV 重複感染患者においては、プロテアーゼインヒビターが HIV 感染症の治療に導入され、Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) が普及した後、AIDS を発症して死亡する例は顕著に減少した (Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, Anastos K, Greenblatt RM, Kingsley L, et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984-2004. *AIDS* 2005; **19**, 2009-2018)。ところが、重複して感染している HCV による重篤な肝臓疾患によって死亡する例が増加している (Tatatsunami S, Mimaya J, Shirahata A, et al. Current status of Japanese HIV-infected patients with coagulation disorders: coinfection with both HIV and HCV, *Int J Hematol* 2008, **88**, 304-310)。また、HCV 単独感染例についても、肝硬変や肝癌を死因とする報告が大きな割合を占めてきている。そこで、インターフェロンによる治療効果を予測した。

## 2. 研究の目的

HCV 単独感染、HCV・HIV 重複感染の双方において、インターフェロンによる治療効果がどれくらい期待できるかを解析することを目的とした。

## 3. 研究の方法

インターフェロンの治療効果は、HCV の RNA 濃度と、HCV の型に依存すると仮定し、sustained viral response (SVR) が達成できる割合はロジスティック関数で記述できるものとした。すなわち、 $F$  を SVR の達成率として、 $F$  は HCV の RNA 濃度 ( $x_1$ )、HCV の型 ( $x_2$ )、および定数項を含む 2 項ロジスティック関数とした。

$F$  中のパラメータについては、HIV 感染の有無により、それぞれ異なる値を採用した。インターフェロンによる治療効果の下限を、2004 年に報告された時点の結果と同等とし、その後の治療効果の向上をパラメータの変化によって表すこととした。

2008 年度の調査時点で慢性肝炎の状態にあった例 (HCV 単独感染 1241 例、HCV・HIV 重複感染 454 例) を計算対象とし HCV の RNA 濃度と、HCV の型のデータがない患者については、既に報告されている分布に従う乱数の値を代入して計算した。 $F$  を使った乱数による計算を 1000 回繰り返すことにより、予測される SVR (Sustained Viral Responders) の度数分布を作成した。

HCV 感染から重篤な肝疾患発症までの期間

は長期に亘るため、患者の QOL を検討する場合には、治療効果予測に加えて肝疾患の発症予測も考慮することが必要となろう。今般の研究期間においては、発症予測と効果予測との総括的な解析には至らなかったが、HCV の感染時期が不明であることが問題となってくることは明らかである。

そこで、効果予測に関する計算に加え、HCV の感染から肝硬変・肝癌の発症までの期間について、感染時期の不確実性が生存曲線に及ぼす影響についても、乱数を用いた計算により検討した。

すべての患者において、HCV の感染時期は不明である。しかし、今般の患者においては、HCV の感染源は出生直後から投与された凝固因子製剤と考えられるので、出生時期と関係づけることが可能である。

そこで、出生直後から 5 年間のどこかの時点で感染したと想定し、この想定の上に乱数計算を行なった。なお、今般の研究期間では、HCV 単独感染例についての計算のみを行なった。

## 4. 研究成果

### (1) 治療効果の推移とパラメータ

インターフェロンによる治療効果の向上について、 $F$  中の 3 つのパラメータを変化させたところ、HCV の 1 型とその他の型による効果の違いについての改善、血中 RNA 濃度についての依存性の改善を想定しても、あまり大幅な改善は予測されなかった。

$F$  の著しい改善は、3 つのパラメータの中で、定数項の上昇によってもたらされた (S. Tatunami. Estimation of the number of sustained viral responders by interferon therapy using random numbers with a logistic model, *Proceedings of IFCS* 2011, 509-516)。そこで、他の 2 つのパラメータについては、2004 年時の値とし、定数項の変化と、予測される SVR 達成率の関係を観察することとした。Peg-インターフェロンとリバビリン併用療法についての諸報告を検討し、想定する最大の効果を、RNA 濃度 6.0 Log IU/mL において  $F=0.5$  (HCV・HIV 重複感染例) と設定した。

### (2) 治療効果予測に関する結果

効果の下限、すなわち 2004 年時の治療効果を想定した場合、SVR が達成できる割合は、HCV 単独感染例で  $37.1 \pm 1.2\%$ 、HIV・HCV 重複感染例で  $35.7 \pm 1.8\%$  であった。

一方、治療効果が上昇し、HCV が 1 型で 6.0 Log IU/mL の RNA 濃度における効果を、HCV・HIV 重複感染例で 50% (対応する単独感染例での割合は 57%) と想定した場合には、SVR が達成される割合は、それぞれ、 $68.4 \pm 1.2\%$  (HCV 単独感染の場合) (図 1) および

55.7±2.0%(HCV・HIV 重複感染の場合)と算出された(図2)。

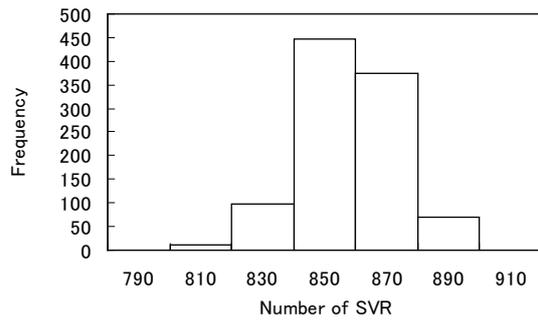


図1. HCV 単独感染の場合に予測される SVR 数の頻度分布。

RNA 濃度 6.0 Log IU/mL において  $F=0.57$  と想定した場合の計算結果。全体数は 1241 で、乱数計算の繰り返し数は 1000。

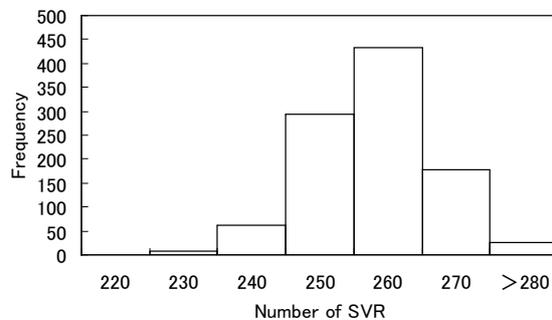


図2. HCV・HIV 重複感染の場合に予測される SVR 数の頻度分布。

RNA 濃度 6.0 Log IU/mL において  $F=0.5$  と想定した場合の計算結果。全体数は 454 で、乱数計算の繰り返し数は 1000。

ロジスティック・モデルにおける欠測値の取扱いについては Fung and Wrobel が平均値による補充を推奨しているが (Fung Y, Wrobel BA. The treatment of missing values in logistic regression. *Biometrical J* 1989, **31**, 35-47)、今般は、ウイルス型と RNA の濃度について乱数による代入を行なった。インターフェロンの治療効果は、上記 2 つの因子以外にも依存するが (Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is a risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003, **38**, 639-644)、本邦の surveillance ではデータが収集されていないので、基本モデルとしては 2 変数が妥当であろう。

今般の結果は HCV の治療を開始する参考となる。

(3) HCV 感染時期の不確実性について

乱数による繰り返し計算の結果、出生後 5

年間のどこかの時点で感染したという想定では、生存曲線 (重篤な肝疾患の発症を end point とする Kaplan-Meier plotting) への影響は、感染後 30 年の時点で 10% 程度であった (図 3)。

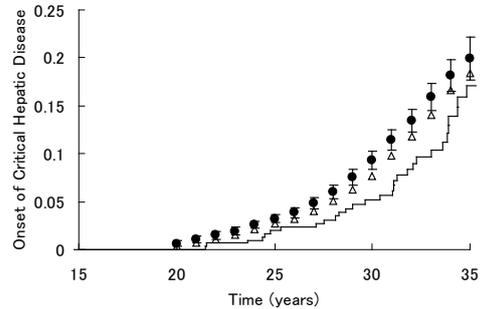


図3. 肝硬変/肝癌の発症を end point とする Kaplan-Meier プロット。

実線は出生時を起点とする計算値。

●と△は乱数を用いた繰り返し計算 (1000 回) による平均値と SD。

●は [0, 5] において一様乱数を用いた場合の結果、△は [0, 5] において、単調減少 ( $t=5$  の発生確率が 0) となる乱数を用いた結果。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① S. Tatunami. Estimation of the number of sustained viral responders by interferon therapy using random numbers with a logistic model, *Studies in Classification, DATA Analysis and Knowledge Organization (Proceedings of IFCS)*, 査読有、2011、509-516

② 立浪忍、桑原理恵、上野隆彦、三間屋純一、白幡聡、瀧正志、本邦の HIV・HCV 重複感染凝固異常症におけるインターフェロン治療効果について：乱数を用いたロジスティックモデルによる推定、*医療情報学*、査読無、30 Suppl、2011、1026-1027

[学会発表] (計 5 件)

① 立浪忍、本邦の HIV・HCV 重複感染凝固異常症におけるインターフェロン治療効果について：乱数を用いたロジスティックモデルによる推定、第 30 回医療情報学連合大会、2010 年 11 月 21 日、アクトシティ浜松

② Shinobu Tatsunami、Status of hepatitis C virus infection in long term survivors among human immunodeficiency virus-infected Japanese patients with coagulation disorders、*Australasian HIV/AIDS Conference 2010*、2010 年 10 月 21

日、Sydney convention & exhibition center  
③ Shinobu Tatsunami、Right-censored survival analysis of data with an indefinite initial time point、COMPSTAT 2010、2010年8月26日、Conservatoire National des Arts et

④ 立浪忍、HIV感染血液凝固異常症におけるインターフェロンによる治療効果：2006年6月1日から2008年5月31日までの期間における集計、第23回日本エイズ学会学術集会、2009年11月26日、名古屋国際会議場

⑤ Shinobu Tatsunami、Estimation of benefits from interferon therapy using random numbers with a logistic regression model、International Federation of Classification Society 2009 Conference (IFCS 2009)、2009年3月14日、University of Technology, Dresden, Germany

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

立浪 忍 (TATSUNAMI SHINOBU)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：70197383

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし