

ファーマコゲノミクス利用の難治性 C 型慢性肝炎治療の最適化

2007 年

森口 尚史

目次

本論文内容の要旨

略語一覧

第1章 HCV-1b (F3) 患者 (40 歳—60 歳) に対する Interferon (IFN) 単独療法のケースにおける Interferon Sensitivity Determining Region (ISDR) 変異利用のマルコフ決断分析モデルの構築及び、彼らに対する最適治療戦略分析

1-1 背景および目的

1-2 研究の方法

<分析モデルの選択及び定義>

1-2-1 本研究における決断分析モデルの選択

1-2-2 IFN 単独療法後のヘルスアウトカムに関する定義

1-2-3 本研究で使用される肝疾患進展率 (年率)

1-2-4 QALYs (Quality adjusted life years) の定義

<仮定及び解析に用いるデータ>

1-2-5 マルコフ決断分析モデル構築の際に用いた仮定 1

1-2-6 マルコフ決断分析モデル構築の際に用いた仮定 2

・ HCV-1b (F3) の自然経過

1-2-7 HCV-1b (F3) 患者に対する疾病管理戦略

1-2-8 本研究における基本分析と感度分析

1-2-9 ISDR データの収集及び分析方法

1-2-10 患者 QOL データの収集・分析方法

1-3 本研究における結果

- 1) 1-2-9 及び 1-2-10 において収集されたデータの解析結果
- 2) 本研究で確立されたマルコフ決断分析モデルとそれに基づく基本分析結果
- 3) 本研究における感度分析結果

1-4 本研究における考察

第2章 HCV-1b (F3) 患者に対する通常または PEG 化された IFN+リバビリン (RBV) 併用療法のケースにおける ISDR をはじめとする治療前 SVR (ウイルス学的持続寛解) 予測因子の検証及び併用療法時代における当該患者に対する最適治療戦略の検討

2-1 本研究の背景

2-2 本研究の目的

2-3 本研究の方法

- ・文献選択のクライテリア
- ・統計解析

2-4 本研究の結果

2-5 本研究の考察

・HCV-1b (F3) 患者に対する通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法時代における最適治療戦略の推定

第3章 本研究の到達点と今後の課題

本論文の引用文献

Appendix

謝辞

本論文内容の要旨

C型肝炎 (Hepatitis C virus :HCV)のインターフェロン (Interferon:IFN) 療
法が保険適用され、そして臨床使用されてから約 16 年が経過した。この間、日
本人の HCV 感染者の 30 %を占める HCV-2a 及び 2b 型については現時点での IFN
ベースの治療で 80 %、ウイルスが駆除できるようになった。しかし日本人の HCV
患者の 70 %を占める HCV-1b 型かつ高ウイルス量の患者のウイルス学的持続寛
解(Sustained Virologic Response:SVR)率は世界標準である通常または PEG 化
された IFN+リバビリン (Ribavirin:RBV) 併用療法で治療可能な時代を迎え、IFN
単独療法時代に比べて劇的に改善されたとはいえ、50 %未満である。また PEG
IFN+RBV では 20 %程度が副作用により治療中止に至り、更に非常に高額な医療
である。

したがって個々の HCV-1b 型かつ高ウイルス量の患者に対してどのように PEG
IFN+RBV をはじめとする IFN ベースの治療を適切に行うかを定量的に示すことが
臨床上大きな課題である。

このような課題を解決するための手段として有効な手法が「臨床決断分析」
である。臨床決断分析とは不確実性の多い臨床状況の中で、経験的な判断によ
る誤りを少なくし、臨床問題を解決するために必要な情報、検査や治療によっ
てもたらされる効果や健康状態の価値を定量的に評価することによって、より
望ましい結果が期待される選択を論理的に行おうとする意志決定法である。

現在、HCV-1b 型に対する IFN 治療効果 (SVR 率) はウイルス側因子では HCV RNA (ウイルス) 量と NS5A の IFN 感受性決定領域 (Interferon Sensitivity Determining Region: ISDR) のアミノ酸変異数から治療前に推測できることが示されている。

そこで本研究では、上記のような臨床研究の成果を用いたマルコフ決断分析モデルを作成し、特に Fibrosis 因子で線維化が強い F3 の HCV-1b 患者「HCV-1b (F3)」患者に対する最適治療の探索を試みた。

まず、第 1 章では HCV-1b (F3) 患者に対する IFN 単独療法のケースにおける ISDR 変異を利用したマルコフ決断分析モデルを構築し、彼らに対する最適治療戦略を検討した。

構築したモデルの解析の結果、IFN 単独療法を行う判断の重要な因子は「患者の QOL スコア」、「IFN 単独療法後非著効 (Non Response: NR) の場合の肝疾患進行率」、そして「IFN 単独療法後の SVR 率」の 3 つであることが判明した。

例えば 50 歳の HCV-1b 型 (F3) 患者であれば、QOL スコアが 0.5 以上で IFN 単独療法後 NR の場合の肝疾患進行率が 7.77 %~8.27 %/年以下に抑制されており、SVR 率が 5.57 %~5.93 %以上でなければ全員に IFN 単独療法を行うのは QALYs (QALYs: Quality Adjusted Life Years; 患者 QOL で調整された生存年) を最大化する観点からは推奨できないということが示された。

次に、第2章では、現在の標準治療である通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法のケースでの最適治療戦略構築にあたり、第1章で構築したIFN単独療法分析モデルの適用可能性を検証した。その際、まず、その分析モデルの中核部分を形成する通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法におけるISDRの妥当性を検証するとともに、通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法でも治療前のウイルス量の多寡がIFN単独療法の際と同様に治療前SVR予測因子たりえるのか否かを検証し、その結果と第1章の分析モデルを踏まえて導出された40歳のHCV-1b (F3)患者に対する現時点での最適治療戦略は「患者の身体状況が禁忌条項に該当しない限りPEG IFN α -2b 1.5 μ g/kg + RBVでの治療を48週間を終点として開始することが望ましい。」というものであった。

そして、第3章では本研究の到達点と今後の課題を示した。最近、日本では50歳台後半から60歳のHCV-1b (F3)患者が多くなっているため、特に、この年代におけるPEG IFN+RBV併用療法での最適治療戦略を導く必要があることが今後の課題としてあげられた。この点については、最近、徐々に50歳及び60歳でのデータが集積されつつあり、その都度、集積されるデータを本研究における分析モデルに逐次代入することにより、HCV-1b (F3)患者に対する最適治療戦略を構築するための有力な参照情報を示すことができると考えられる。

最後に、本研究で示したISDR変異を考慮した診断と治療を統合した疾病管理

(Disease management)分析モデル概念は、今後の医学および医療における幅広い分野で応用可能であると思われる。

略語一覽

Hepatitis C virus :HCV

Interferon:IFN

Ribavirin:RBV

Pegylated:PEG

Sustained Virologic Response:SVR

Non-response:NR

Interferon Sensitivity Determining Region:ISDR

Quality Adjusted Life Years:QALYs

第1章

HCV-1b (F3) 患者 (40 歳—60 歳) に対する Interferon (IFN) 単独療法のケースにおける Interferon Sensitivity Determining Region (ISDR) 変異利用のマルコフ決断分析モデルの構築及び、彼らに対する最適治療戦略分析

1-1 本研究の背景および目的

C型慢性肝炎は、世界中で肝硬変及び肝細胞癌の主な原因の1つとされている(1)(2)。日本では、肝細胞癌の80%がC型慢性肝炎由来とされており、肝硬変や肝細胞癌への進展を予防するためにC型慢性肝炎を治療することが必要となる。しかし、インターフェロン(IFN)単独療法や通常またはPEG化されたIFN+リバビリン(RBV)併用療法には、様々な副作用があり、患者の身体に優しい治療というわけではない(1)(3)。

一方、IFNベースの治療の効果は、ウイルスの遺伝子型に依存することが指摘されている。特に、遺伝子型1bのC型慢性肝炎(HCV-1b型)は、IFN抵抗性とされており、しかも次の図1でも示したように世界中で最も頻度が高く、その頻度は37%–80%である(4)–(8)。

世界の主な国におけるHCVのサブタイプの分布

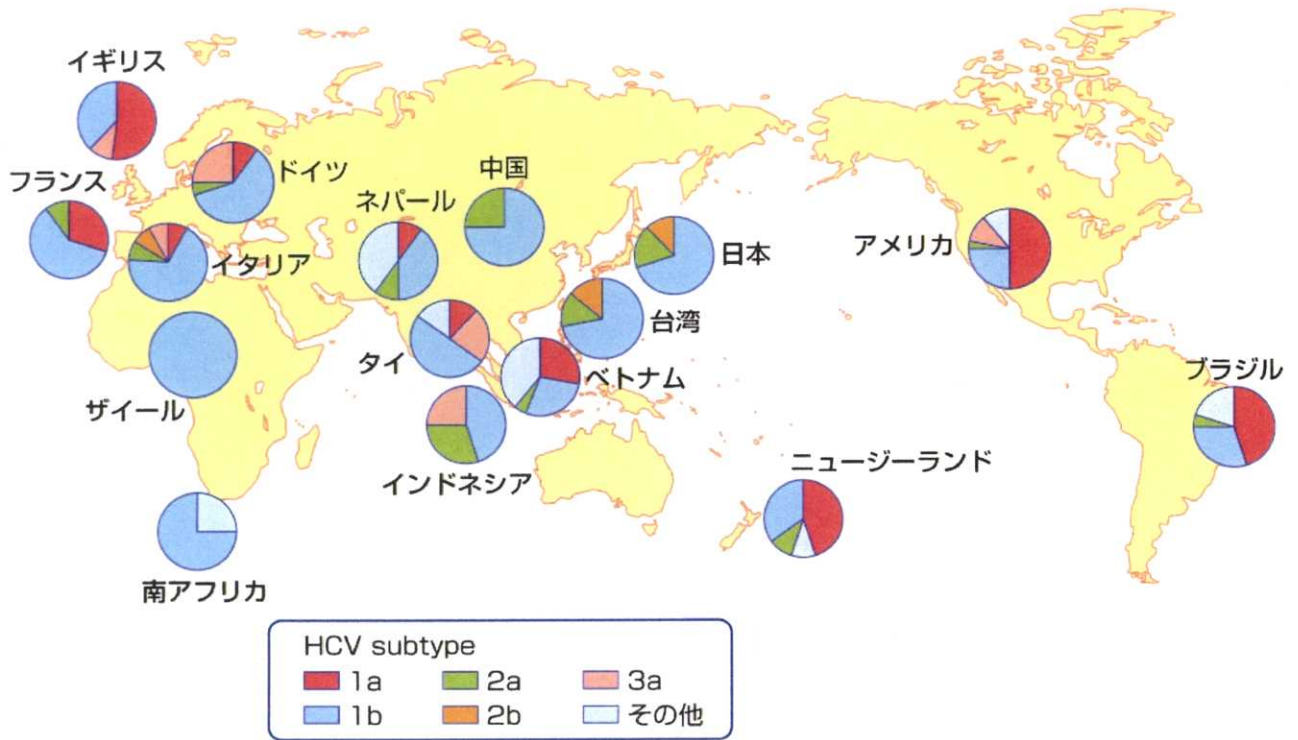


図1 日本に多い難治性のHCV-1b型患者の分布（世界）

例えば、IFN 単独療法を HCV-1b 型の患者に対して行った場合のウイルス学的持続寛解率 (SVR:sustained virologic response 率) は、日本ではわずか、10% から 25% にすぎず、欧米では 10% 以下である(9)。また、病理学的に重症度の高い HCV-1b 型 (F3) に対する IFN 単独療法での SVR 率は 3.3% から 22.5% であった(10)-(12)。ただし、IFN 療法の効果としては SVR を得ることのみならず、肝疾患の進展を抑制して肝硬変や肝細胞癌の発生を抑制できることも知られている。

一方、最近の研究によれば、HCV-1b 型に対する通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法は IFN 単独療法に比べて有意に彼らに対する SVR 率を高めた。例えば、Schalm らは、肝硬変のない HCV-1a or 1b 型患者に対する IFN 単独療法での SVR 率は 8% だったけれども、通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法での SVR 率は 33% へと改善したと述べている(13)。特に HCV-1b 型患者に対する SVR 率は IFN 単独療法時の 13% から通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法では 23.3% へと著しく改善した(14)。

しかしながら、難治性の HCV-1b (F3) 患者に対する IFN 単独療法あるいは通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法はまだ十分満足のいく効果を示したとはいえない。さらに、最近では遺伝子型の差異に関わらず、日本人の HCV (F3) 患者からの肝細胞癌の発生率は年率 5.34% である(15)。この数値は、HCV (F0/F1) 患者からの肝細胞癌の発生率が年率 0.45% であり、病理学上で中等度の繊維化とされる HCV (F2) 患者からの肝細胞癌の発生率が年率 1.99% であることを考えると相当高いと思われる(15)。もちろん、こうした現象については、日本は欧米に比べて HCV 患者からの肝細胞癌の発生率が高いということも考慮されねばならない(16)。更に、IFN 単独療法であれリバビリンとの併用療法であれ、それらの治療コストは非常に高く、そして副作用も社会的に問題になって

いる。

したがって、HCV-1b (F3)患者に対する最適な治療戦略を開発する必要があるが、そのような最適治療戦略は、まだ確立されていない。しかし、最近の研究によれば、IFN 単独療法の治療効果(SVR 率)は、HCV RNA (ウイルス) 量および NS5A の 2209-2248 領域 (IFN 感受性決定領域 ; interferon sensitivity determining region: ISDR)におけるアミノ酸の変異数によって治療前に予測できることが明らかになった(2), (17)-(23)。

そこで、ISDR 変異を利用した6つの IFN 単独療法戦略を作成し、利用可能な臨床データや文献データに基づいたマルコフ決断分析モデル (Markov decision analysis model) を年齢ごとに構築し、QALYs (質調整生存年 : Quality adjusted life years)を最大化する治療戦略を探索することを試みた。

1-2 本研究の方法

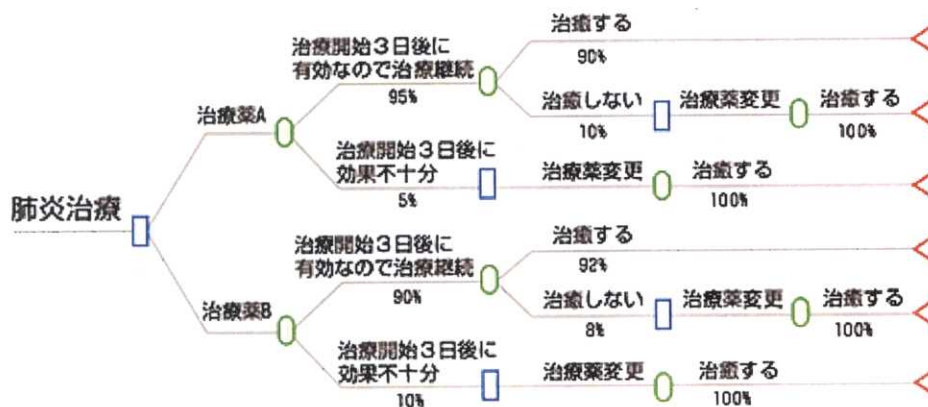
1-2-1 本研究における決断分析モデルの選択

決断分析の主要な方法としては、ディシジョンツリー、マルコフ決断分析モデル (Markov decision analysis model)、モンテカルロシミュレーションがある (24)。ここでは、C 型慢性肝炎に対する最適治療戦略の決定に、いずれの方法が適切であるかを検討した。

① ディシジョンツリー

まず、ディシジョンツリーの構造 (図α) は非常にシンプルで、治療や疾患の流れを左側から右側に向かって組み立てていく。「治療を開始して3日目に初期治療効果を判定する。有効な場合は治療継続、効果不十分な場合は、別の薬剤に切り替える。効果不十分な確率は5%・・・」のように起こりうるシナリオと確率によってツリーを構築する。ディシジョンツリーによってある治療を行った場合に、確率的に期待できる費用や生存年数を推計することができる。これらを期待費用、期待生存年と呼ぶ。

図α 決断分析モデル



② マルコフ決断分析モデル

次に、マルコフ決断分析モデルとは、急性期疾患よりも更に複雑な自然史をたどる慢性疾患の分析でよく使われるモデルであり、長期疾患の予後を、いくつかのステージに分類し、患者が一定の期間にそのステージ間をどのように進んでいくかをシミュレーションするものである。手順としては、まず分析対象となっている患者の長期予後をいくつかの状態に分類する。この状態をマルコフステーツ (Markov State) と呼ぶ。マルコフステーツはマルコフモデル上では通常丸印で示される。マルコフステーツの定義の方法には、患者の重症度や、疾患ごとに定義されているステーツ分類などが良く用いられる。マルコフモデルでは、定義したマルコフステーツ以外の状態は起こり得ないと考えるため、このマルコフステーツの定義は非常に重要となる。マルコフモデルの計算は、コホート集団レベルで考えられる。分析の開始時に、あるコホートが、あるマルコフステーツに（あるいは、複数のステーツに分布して）存在しており、そのコホートが一定期間ごとに定義したマルコフステーツに分布していく様子をシミュレーションし、その分布状況の推移によって、効果を計算する。この一定期間をサイクル間隔と呼び、サイクル間隔あたりのマルコフステーツ間を移動する確率を推移確率 (transition probabilities) と呼ぶ。なお、マルコフステーツ間の推移は、マルコフモデル上ではマルコフステーツ間を結ぶ矢印で示される。また、マルコフモデルでは、矢印の示されていないマルコフステーツ間には、コホートの推移は起こらないということになる。

③ モンテカルロシミュレーション

さらに糖尿病のように複数の疾患が同時に進行していく疾患の分析には、モンテカルロシミュレーションという手法が用いられる場合もある。これは1人の患者のシミュレーションを何回も繰り返す方法である。例えば10,000人コホートを考えるのであれば、そのうちの1人ずつがモデルに投入されていると考える。そして各推移確率に従い、マルコフステーツの進展を判定していく。こ

の判定は、例えば推移確率が10%であれば、1から100までの乱数を発生させ、もし得られた値が10以下ならば次のステータスに進展する、というように行う。このような乱数による判定を繰り返し、ある一定の条件を満たした場合（例えば、患者が死亡した場合）は、その患者の試算は終了し、次の患者の試算が開始される。そして10,000人分の試算が終了した時にシミュレーションの終了となる。各患者の試算ごとに、その患者の状態推移の経緯、生存年などは追跡用の変数に記録させておいて、それらの平均値によって各治療プログラム間の比較を行う。

以上のことから本研究では、C型慢性肝炎の場合には、健康状態から肝炎、肝硬変、肝細胞癌へというステージ間の進行過程、あるいは、それぞれのステータスからステータスへの移行確率の検討が後述のように行われている点を考慮して(15)(16), (25)―(30)、マルコフ決断分析モデルを採用した。

1-2-2 IFN 単独療法後のヘルスアウトカムに関する定義

ALT (alanine aminotransferase)値が IFN の投与後に 6 ヶ月間正常範囲を示し、HCV ウイルスが IFN 投与の 6 ヶ月後に消失している場合を“sustained virologic response (SVR)” (ウイルス学的持続寛解) と定義した。それ以外のケースを“non response (NR)” (非寛解) とした。また、SVR を得られた患者は、完全な健康状態を取り戻すと仮定した。

1-2-3 本研究で使用される肝疾患進展率（年率）

まず、肝疾患進展率（年率）の方法について述べる。

モデル分析では、疾患の治癒率、死亡率、進展率など様々な種類の確率値が必要となるが、その情報源はほとんどの場合、臨床試験や研究の結果である。マルコフモデルの場合が特にそうであるが、モデルに設定する確率値は一定のサイクル間隔における数値であることが必要である。

しかし最もよく用いられるサイクル間隔は1年あるいは1ヶ月単位の数値であるが、必ずしも臨床試験の結果が求めるサイクル間隔における結果であるとは限らない。例えば、ある疾患の治癒率を求める場合に年率が必要であったとする（時期によらず一定であると仮定する）。しかし唯一のデータソースとなる臨床試験では2年間の治癒率が30%であったと報告されていたとする。この場合に間違いやすいのは（日本語で書かれた多くの臨床研究報告がそうしている）、単純に30%を2で割って年率15%としてしまうことである。正しい数字を計算するためには、2年目の治癒率は、1年目に治癒したヒトを除いたヒトを対象とした条件付確率を考えなければならない。

$$\text{つまり、 } P_1 = 1 - (1 - P_t)^{1/t}$$

P_1 : 年間治癒率（定率）

P_t : t 年間の累積治癒率

を解くような P を求めればよい。

つまり2年間で30%の治癒率であった場合、年間治癒率を求めると、

$$1 - (1 - 0.3)^{1/2} = 0.1633 \text{ となり、約 } 16.3\% \text{ となる。}$$

さらに任意の期間の確率を求めたい場合は下記の式で求めることができる。

$$P_t = 1 - (1 - P_r)^{t/T}$$

P_t : tヶ月の治癒率 (定率)

P_T : Tヶ月の累積治癒率

例えば年間治癒率が30%であった場合に3ヶ月ごとの治癒率を求めたいのであれば、 $1 - (1 - 0.3)^{3/12} = 0.085$ となり、約8.5%となる。従って、本研究では上記の方法によって正確に肝疾患の進展率を求めた。

ところで、これまでの研究報告によれば HCV-1b (F3) の自然経過に関しては、IFN 単独療法を受けていなければ年率10% (5.9% から 63.3%) で肝硬変へと進展する(15)(26)(27)。また、HCV-1b (F3) 患者は年率5.34% で肝細胞癌へと進展するし、肝硬変患者は年率7.88% (1.0% から 7.88%) で肝細胞癌へと進展する(16)(25)。更に文献や我々の臨床データによれば肝硬変及び肝細胞癌での死亡率は年間それぞれ、5% (5% から 19.3%)、63% (33% から 86%)である(16), (28)―(30)。一方、肝疾患進展率は、性・年齢・アルコール消費の有無に依存することが知られている(27)。

従って、本研究では、現時点で報告されている各データについて最小値と最大値の範囲で後述する感度分析を行うことで、基本分析で得られる結果にどのような影響が及ぼされるのかを詳細に検討し、本分析モデルの頑健性の検証を試みた。

これまでの研究報告では、IFN 単独療法後に NR (非寛解) と判定された患者の臨床効果は明確ではなかった。しかしながら、最近、IFN 単独療法後に NR と判定された患者の肝疾患進展率は IFN 単独療法を受けていない患者よりも抑制されるという研究報告が相次いでいる(15)(25)(26)。

したがって以上のケースを考慮して、本研究では IFN 単独療法 (IFN の総投与量: 200 から 800 MU) 後に NR と判定された HCV-1b (F3) 患者の肝疾患進展率は

年率 2 % (0 % から 17.5 %) であると推定された (25) (26)。

さらに、IFN 単独療法 (平均総投与量: 480 MU) 後に NR と判定された HCV-1b (F3) 患者において、肝細胞癌の発生率は年率 5.34 % から 2.2 % へと低下し、肝硬変からの肝細胞癌発生率は年率 7.88 % から 5.32 % へと低下すると文献から推定した (15)。

1-2-4 QALYs (Quality adjusted life years)の定義

QALYs (質調整生存年: Quality adjusted life years)とは患者の生存期間と QOL スコア (死亡を 0、完全な健康状態を 1.0 とし、その間の数値で表現) との掛け算で算出する健康指標である(24)。

図Aによれば、患者Aは、最初は完全な健康状態 (QOL スコア=効用値=1.0) だったが、10年目に何かの病気をして、効用値が0.8に悪化した。その状態で10年間過ごし、最初から数えて20年目にまた何か病気をして今度は効用値が0.5に悪化した。さらに10年後に効用値が0.2に悪化し、その10年後に亡くなった。一方患者Bは最初から健康状態が悪く、効用値は0.5だった。しかしそのまま40年間過ごし、40年目に亡くなった。この2人の患者の生存年数は40年間で同じである。しかし、2人の40年の過ごし方は明らかに異なる。

これまで、長期間の生命予後を解析する生存解析には患者 QOL の変化を考慮するしくみがなかったので、生存解析では残念ながらこの2人の患者を区別することはできなかった。そこで QALYs という概念が提案された。QALYs の考え方は非常にシンプルで、生存年数を効用値 (QOL スコア) で重み付けして累積すればよい。

例えば患者Aの QALYs は下記のように計算される。

$$\text{患者 A の QALYs} = 10 \text{ 年} \times 1.0 + 10 \text{ 年} \times 0.8 + 10 \text{ 年} \times 0.5 + 10 \text{ 年} \times 0.2 = 25 \text{ QALYs}$$

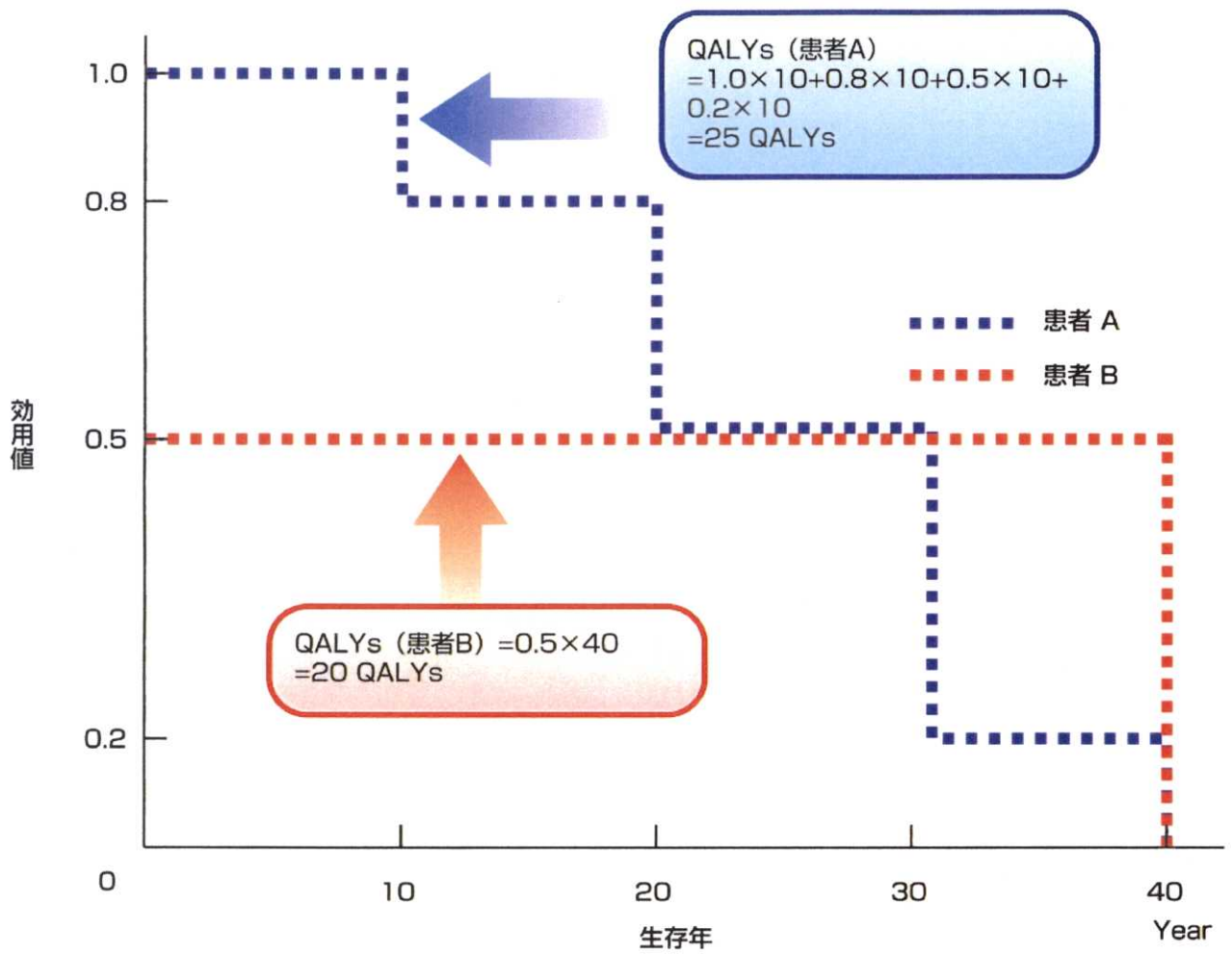
同様に患者Bの QALYs は下記のように計算される。

$$\text{患者 B の QALYs} = 40 \text{ 年} \times 0.5 = 20 \text{ QALYs}$$

このように、生存解析では区別できなかった2人の患者を、QALYs で評価することによって見事に区別することができる。

ほとんどの疾患は生命予後と QOL の両方に影響を与えるが、多くの臨床試験ではどちらか一方だけしか評価されていなかったり、仮に両方評価されていたとしても、それぞれ別々に評価され、生命予後と QOL を統合した評価は行われてはいなかった。今後「薬剤の臨床価値」を客観的に評価するためには、QALYs による評価がますます重要になる(24)。

なお、一般に健康状態は時間に伴い変化するので、図2のようにある時点から死亡時点までの健康状態を効用値として測定し、時間で積分したもの、すなわち曲線下部の面積が QALYs となる。



図A 質調整生存年 (QALYs) の概念説明

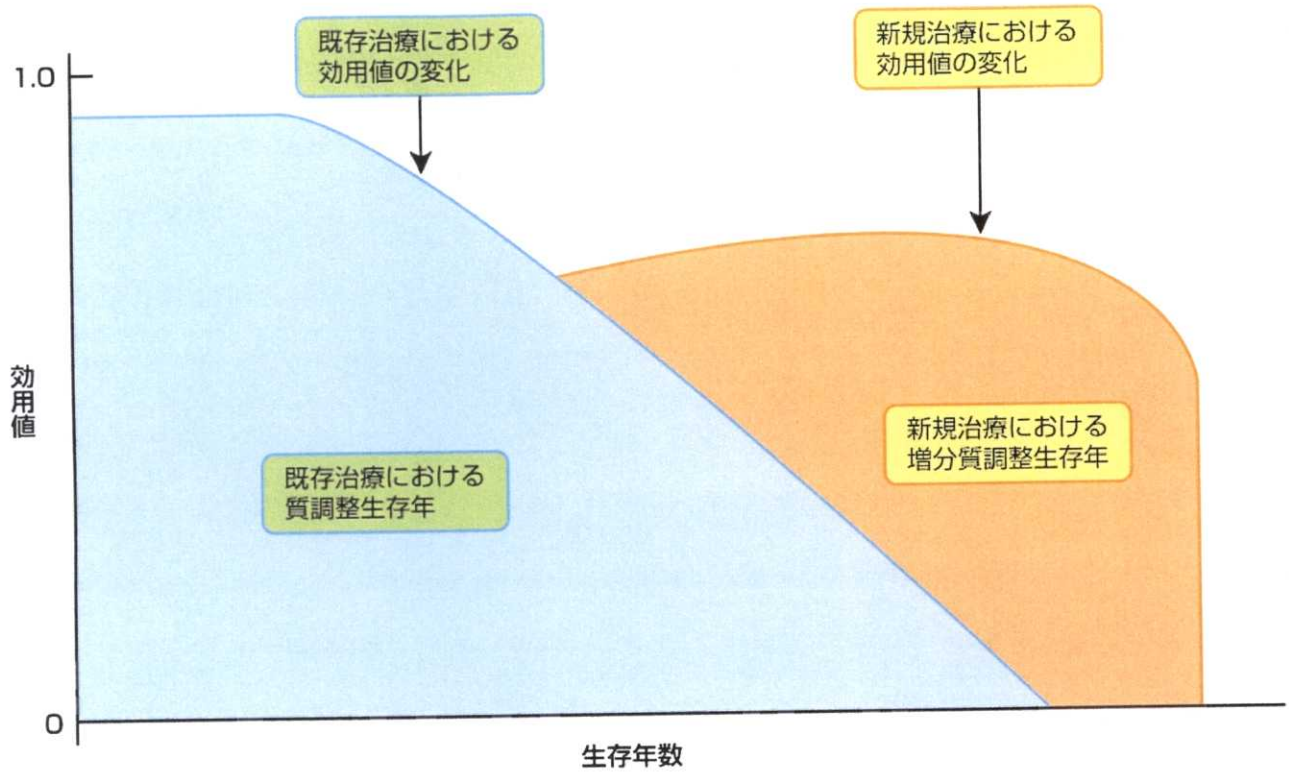


図2 QALYs (質調整生存年) の概念

1-2-5 マルコフ決断分析モデル構築の際に用いた仮定 1

HCV-1b (F3)患者の自然経過 (natural course) とインターフェロン単独療法の結果を可視的に示すために、マルコフ決断分析モデルを年齢ごと (40 歳、50 歳、60 歳) に構築した。

その際、仮想コホート集団として、40 歳、50 歳、60 歳という年齢ごとに 1000 人の患者を設定して、それぞれの仮想コホート集団については全員が死亡するまでフォローするようなモデルにした。その際、各仮想コホート集団は 80 歳までに全員が死亡するという仮定を設けた。これは、日本人の平均寿命が 80 歳であり、この数字が世界で最も高いことを根拠にしている。また、本研究におけるマルコフモデル分析に使用したソフトは、TreeAge Pro (TreeAge Software, Inc., MA, USA) である。

1-2-6 マルコフ決断分析モデル構築の際に用いた仮定2

・HCV-1b (F3)の自然経過

本研究におけるマルコフ決断分析モデルは、HCV-1b (F3)、肝硬変、肝細胞癌、死亡という4つのマルコフステーツで成立している。

次のFigure 1は、HCV-1b (F3)の状態から、自然経過に従って、肝硬変、肝細胞癌あるいは死亡といった状態に利用可能な臨床・文献データにもとづき、年率何%で進展していくかを示している。

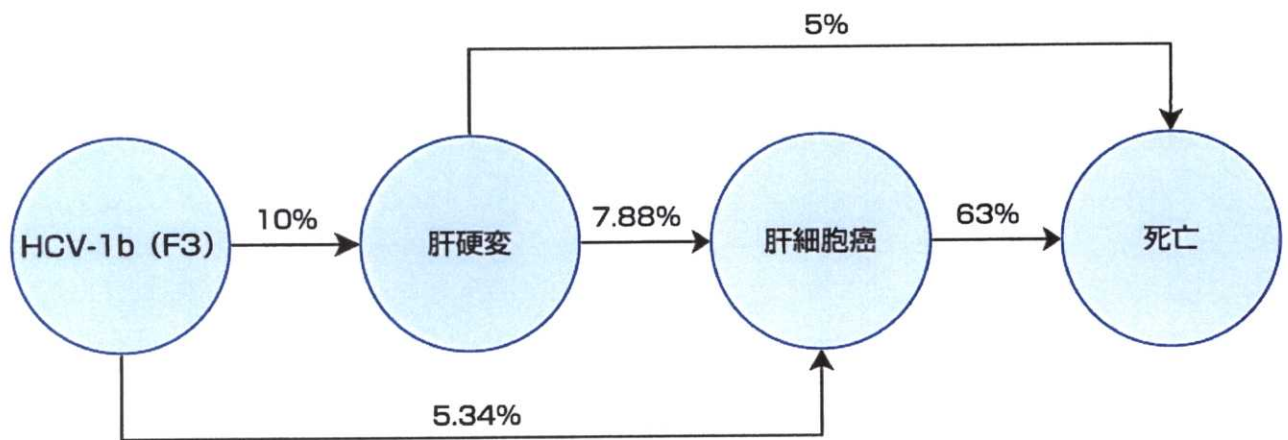


Figure 1 HCV-1b (F3) 患者に対するIFN療法のマルコフモデル①

いくつかの論文によれば、HCV-1b 型は、他の遺伝子型に比べて疾患進展率は早いという報告がある(31)(32)。しかし、この学説を否定する報告もあり、いまだ結論は出ていない(15), (25)–(28), (33)–(35)。従って、本研究では基本分析としては、HCV-1b 型の疾患進展率(年率)が示されている4つの文献を用いることにした(15), (25)–(27)。ただし、この4文献にしてもHCV-1b 型のみ限定した疾患進展率(年率)が示されているわけではない。

そこで本研究では、「C型肝炎の遺伝子型によって肝疾患進展率に差異はない」という仮定をおいて、基本分析を行うことにし、後述する感度分析(1-4-1)によって適正に調整することにした。

1-2-7 HCV-1b (F3)患者に対する疾病管理戦略

本研究で検討するHCV-1b (F3)患者に対する疾病管理戦略は次のとおりである。

Strategy 1: ISDR (interferon sensitivity determining region) のアミノ酸変異数が1つ以上ならばIFN治療をするが0ならば行わない。

Strategy 2: ISDR のアミノ酸変異数が4つ以上か、1-3つの変異の場合ウイルス量が1.0 Meq/ml未滿ならばIFN治療をするが、それ以外なら行わない。

Strategy 3: ISDR のアミノ酸変異数が1つ以上の場合ならばIFN治療をするが、0ならばウイルス量が1.0 Meq/ml未滿の場合のみIFN治療をする。

Strategy 4: ISDR のアミノ酸変異数に関係なく、ウイルス量が1.0 Meq/ml未滿ならばIFN治療をする。

Strategy 5: 全てのHCV-1b (F3)患者にIFN治療をする。

Strategy 6: HCV-1b (F3)患者にIFN治療をしない。

1-2-8 本研究における基本分析と感度分析

モデル分析は、臨床試験期間を超えた時間範囲における QALYs を推計するための非常に強力なツールであるが、問題点もある。最も大きな問題は、使用するパラメータに関する不確実性の扱いである。例えばサイコロをふって1が出る確率は1/6である。1がでるかどうかはわからないが、1回サイコロをふって1がでる確率(1/6)には不確実性はない。しかし、例えばある臨床試験である薬剤の有効率が85%であるという結果が出たとしよう。ただしその95%信頼区間は75%~95%だった。真の有効率は95%の確率でこの範囲に収まるが、どこに真の値があるかを正確に示すことはできない。つまり有効率85%には不確実性があるといえる。こうした不確実性による影響を確認するために、モデルを使った分析では基本分析だけではなく、感度分析を行う。感度分析とは、使用したパラメータを一定の範囲で変化させた場合に結果がどのように変化するかを検証する手法である。例えば、さきほどの薬剤の有効率「85%」を実際に95%信頼区間(75%~95%)で変化させてみて、結論が変化しないかどうかを検証するわけである。分析に使用したパラメータの値を少し変化させるだけで、治療戦略の優越関係が変化してしまうようでは、その分析結果の頑健性は弱いといえる。よって、感度分析はモデル構造及びそれに基づく分析結果の頑健性を検証するために必要であると言い換えてもいい。ちなみに、ひとつのパラメータを対象とした場合の感度分析を1次元感度分析、同時に2つのパラメータを変化させる感度分析を2次元感度分析と呼ぶが(24)、本研究では1次元感度分析を行い、モデル構造及びそれに基づく分析結果の頑健性を検証している。

以上の前提を踏まえて本研究では、まず基本分析を行い、続いて割引率を含む全てのパラメータについて不確実性を処理するために感度分析が行われた。

1-2-9 ISDR データの収集及び分析方法

本研究で使用された HCV-1b (F3) 患者の ISDR データについて述べる。

ISDR におけるアミノ酸変異数と IFN 単独療法の治療効果との正の相関関係は日本、スペインやイタリアで確認されている(2)―(23)。例えば、IFN 単独療法後の SVR 率は、ISDR—wild type (野生型：NS5A 2209-2248 の領域におけるアミノ酸変異数が 0)、intermediate type (中間型：NS5A 2209-2248 の領域におけるアミノ酸変異数が 1-3)、mutant type (変異型：NS5A 2209-2248 の領域におけるアミノ酸変異数が 4 以上) それぞれ、7.2% (10/138)、15.3% (23/151)、79.6% (58/73) である。しかしながら、上記の相関関係は欧州の 1 部やアメリカでの追試では確認されなかった(36)―(43)。このような地域間での差異あるいは民族差が生じる原因としては次のような学説が述べられている。

I：欧州やアメリカにおける変異型を持つ患者の数は日本よりも少ない。

例えば、欧州では 8.6% (8/93) であるが日本では 18.6% (76/409) である。

II：日本と欧州・アメリカ間での IFN の総投与量の違いがある(9)。

III：日本人特有の HCV-1b type (J group) が存在するかもしれない(19)。

しかしながら、IFN とリバビリンの併用療法では日本同様に上記の相関関係が確認された(14)。さらに、詳細なメタアナリシスによって、IFN 単独療法では、地域や民族の差異によらず、上記の相関関係が確認された(44)。

本研究で用いられた ISDR データは榎本らの方法(2)によって、東京医科歯科大学および首都圏の関連病院で 1992 年 1 月から 1997 年 12 月の間に収集され、肝生検を受けて F3 と診断され、reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) によって HCV-1b とジェノタイプングされた 151 人の患者について決定されたものを用いた。なお、彼らは、IFN α -2b (Intron A,

Schering-Plough, Kenilworth, N. J.) 単独療法を受けていた。その際の IFN の総投与量は 500 MU 以上であった (40 歳から 64 歳, 平均年齢は 55.0 歳)。また、その患者については、治療中及び治療終了後 6 ヶ月間、ALT (alanine aminotransferase) と HCV RNA (ウイルス) 量 (Roche Amplicor version 2.0) がモニターされていた。

なお、本研究における基本分析では、IFN α -2b 単独療法 (総投与量 500 MU 以上) での治療結果、ウイルス量、そして ISDR におけるアミノ酸変異数の相関データを使用した。

1-2-10 患者 QOLデータの収集・分析方法

本研究における主要評価指標である QALYs(質調整生存年: Quality adjusted life years)を算出するためには、効用値(QOL スコア)を算出しなければならない。QALYsの詳細については後述することにし、ここでは、本研究で使用した QOL 評価指標を解説し、QOL スコアの算出方法を述べる。

まず、本研究で使用された QOL 評価指標は Time trade off method (TTO) である。TTO とは時間得失法といい、確実性のもとでの選択についてたずねる効用値測定法である。

ある健康状態 i ですごす任意の年数 t 年(たとえば 10 年)と等価値になるような、健康な年数 x 年を尋ねる方法である。たとえば、「声を失った状態を想定して、この状態が今から 10 年続くとした場合に、それは今の健康な生活の何年分と同等ですか?」と質問して、もし被験者が 4 年と回答した場合には、声を失った健康状態の効用値は 0.4 となる。

本研究では、東京医科歯科大学および首都圏の関連病院で 1999 年 1 月から 2000 年 12 月までの間で、この TTO 法を用いて、HCV-1b (F3)と診断され IFN α -2b (Intron A, Schering-Plough, Kenilworth, N. J.) 単独療法(総投与量 500 MU以上)を受けた 51 人の患者(40 歳—63 歳、平均年齢 48.5 歳)、36 人の IFN α -2b 単独療法(総投与量 500 MU 以上)を受けた HCV 関連肝硬変患者(47 歳—63 歳、平均年齢 52.9 歳)、そして 15 人の HCV 関連の肝細胞癌患者(49 歳—68 歳、平均年齢 61.3)の QOL が測定された。なお、HCV-1b (F3) 患者及び HCV 関連肝硬変患者に関しては、IFN α -2b 単独療法前、IFN α -2b 単独療法中、そして IFN α -2b 単独療法終了後 6 ヶ月の 3 回にわたって測定された。

TTO 法により測定された患者 QOL スコアは、死亡を 0、完全な健康状態を 1.0

とする、その間の数値で表現された。

また、IFN 単独療法を行っていない状態（IFN 単独療法前および IFN 単独療法終了後 6 ヶ月時）の平均値を、本研究の基本分析では患者 QOL スコアとして採用した。そして、感度分析の際にその患者 QOL スコアを 0 から 1.0 の間で実施して、IFN 単独療法が患者 QOL にどのような影響を与えるかを詳細に検証した。

1-3 本研究における結果

1) 1-2-9 及び 1-2-10 において収集されたデータの結果

先述の 1-2-9 及び 1-2-10 において収集されたデータ結果を示す。

まず、40 歳、50 歳、60 歳の HCV-1b (F3) 患者に対する IFN 単独療法の SVR 率は、それぞれ、37.1 % (13/35)、29.1 % (16/55)、8.2 % (5/61)であった。なお、ISDR と SVR との相関データに関しては Table 1 に示した。

また、40 歳、50 歳、60 歳の HCV-1b (F3) 患者の QOL スコアはそれぞれ、0.75 から 0.87、0.68 から 0.78、0.53 から 0.62 であった（注：IFN 単独療法の有無の範囲内で示されている）(Table 1)。

Table 1

		選択された値	範囲
IFN単独療法におけるウイルス学的持続寛解			
SVR_1b	HCV-1b (F3)	15.8%*	3.3%-22.5%
SVR_int	中間型	12.40%	0%-23.7%
SVR_int_better	中間型, HCV-RNA 1.0Meq/ml以下	57.60%	0%-100%
SVR_mut	変異型	90.20%	50%-100%
SVR_RNA	HCV-RNA 1.0Meq/ml以下	63.00%	0%-100%
SVR_wild	野生型	5.00%	0%-17.4%
SVR_wild_better	野生型, HCV-RNA 1.0Meq/ml以下	29.00%	0%-100%
肝疾患の進行率 (1年当たり)			
tr_F3_HCC_NH	IFN無治療, F3からのHCC発生	5.34%	0%-100%
tr_F3_HCC_NR	IFN無反応, F3からのHCC発生	2.20%	0%-100%
tr_F4_Dead	F4からの死亡率	5%	5%-19.3%
tr_F4_HCC_NH	IFN無治療, F4からのHCC発生	7.88%	1.0%-7.8%
tr_F4_HCC_NR	IFN無反応, F4からのHCC発生	5.32%	0%-100%
tr_HCC_Dead	HCCからの死亡	63%	33%-86%
tr_NH	IFN無治療	10%	5.9%-63.3%
tr_NR	IFN無反応	2%	0%-17.5%
QOLスコア			
u_F0	F0	1	1
u_F3_40	F3: 40才 (非IFN投与時)	0.87	0-1.0
u_F3_40IFN	F3: 40才 (IFN投与中)	0.75	0-1.0
u_F3_50	F3: 50才 (非IFN投与時)	0.78	0-1.0
u_F3_50IFN	F3: 50才 (IFN投与中)	0.68	0-1.0
u_F3_60	F3: 60才 (非IFN投与時)	0.62	0-1.0
u_F3_60IFN	F3: 60才 (IFN投与中)	0.53	0-1.0
u_F4_40	F4: 40才 (非IFN投与時)	0.68	0-1.0
u_F4_40IFN	F4: 40才 (IFN投与中)	0.54	0-1.0
u_F4_50	F4: 50才 (非IFN投与時)	0.56	0-1.0
u_F4_50IFN	F4: 50才 (IFN投与中)	0.45	0-1.0
u_F4_60	F4: 60才 (非IFN投与時)	0.43	0-1.0
u_F4_60IFN	F4: 60才 (IFN投与中)	0.32	0-1.0
u_HCC_40	HCC: 40才	0.5	0-1.0
u_HCC_50	HCC: 50才	0.42	0-1.0
u_HCC_60	HCC: 60才	0.35	0-1.0

表中の略語: F4, 肝硬変; IFN投与中; IFN単独療法実施中, 非IFN投与時; IFN単独療法実施前およびIFN単独療法終了後6ヶ月以降

*HCV-1b (F3) 患者におけるIFN単独療法のSVR率=15.8% (279例中44例); 参考文献10~12および筆者らの臨床データより

2) 本研究で確立されたマルコフ決断分析モデルとそれに基づく基本分析結果

次に、本研究におけるマルコフ決断分析モデルでの QALYs 算出例を以下に示す。例えば、Figure 2 における Strategy 6 のケースで考えてみよう。なお、この場合の対象は、40 歳の HCV-1b (F3) 患者についてである。

まず、1,000 人の HCV-1b (F3) 患者 (40 歳) の QOL スコアは非 IFN 単独療法の場合には 0.87 なので、開始時の QALYs は、コホート 1,000 人が全員 F3 状態に存在することもあり、 $1000 \text{ 人} \times 0.87 = 870 \text{ QALYs}$ となる (Figure 3)。

次に 1 年目には、1000 人のうちの 10 % である 100 人が F4 (肝硬変) に進み、5.34% である 53.4 人が肝細胞癌に進む (Table 1)。この際、HCV-1b (F3) 関連肝硬変患者 (40 歳)、HCV-1b (F3) 関連肝細胞癌患者 (40 歳) の QOL スコアは非 IFN 単独療法の場合には、それぞれ 0.68、0.5 であった (Table 1)。よって、HCV-1b (F3) 患者 (40 歳) の 1 年目の QALYs は、 $846.6 \text{ 人} \times 0.87 + 100 \text{ 人} \times 0.68 + 53.4 \text{ 人} \times 0.5 = 834.2 \text{ QALYs}$ となる (Figure 3)。

以下、全ての戦略について、N 年目に 1,000 人分の試算が終了した時 (全員が死亡するまでフォローする) にシミュレーションは終了となる (Figure 3)。なお、前述のように、この仮想コホート集団には 80 歳までに全員が死亡するという仮定が設けられている。

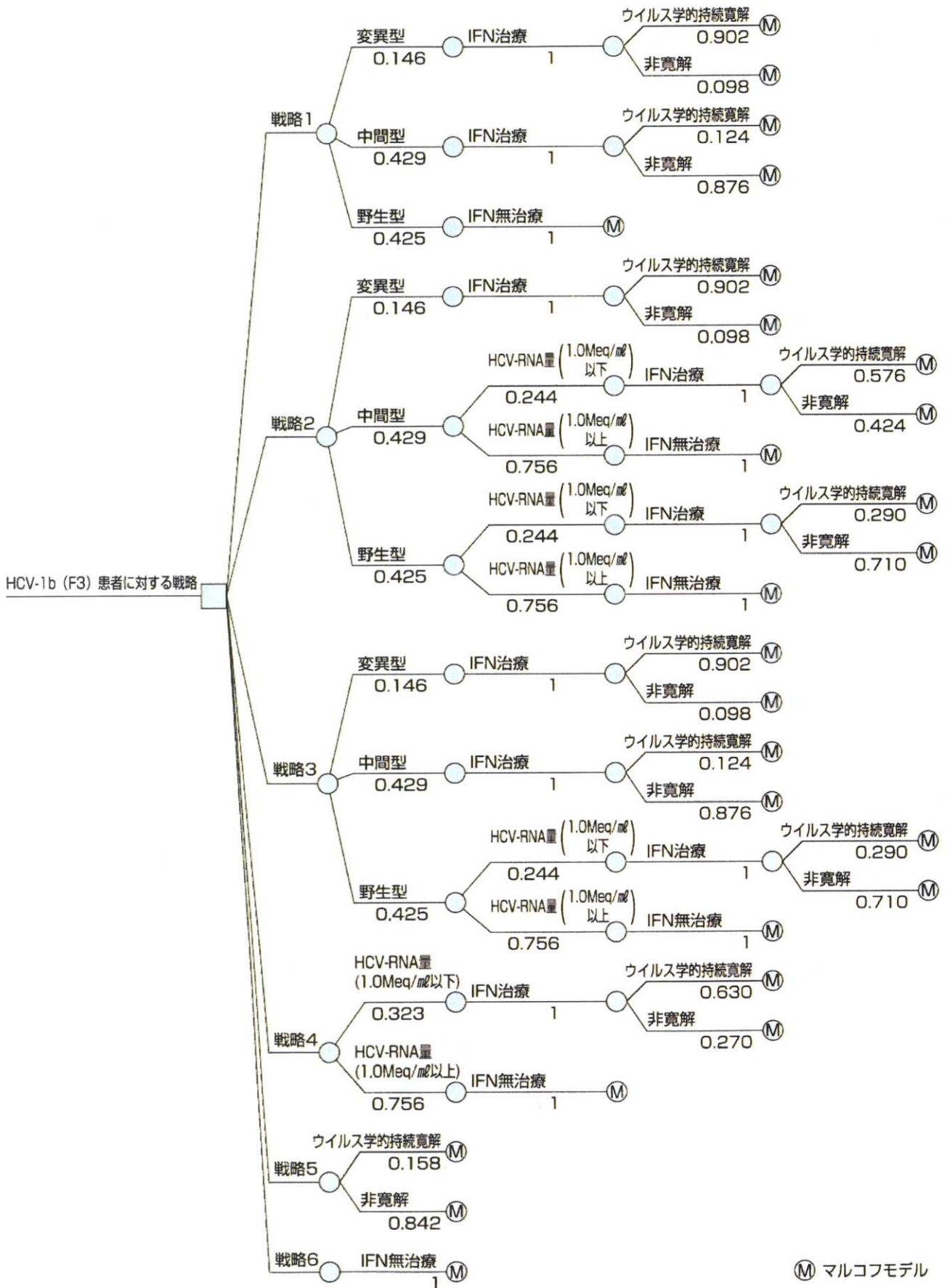


Figure 2 IFN単独療法におけるマルコフ決断分析樹

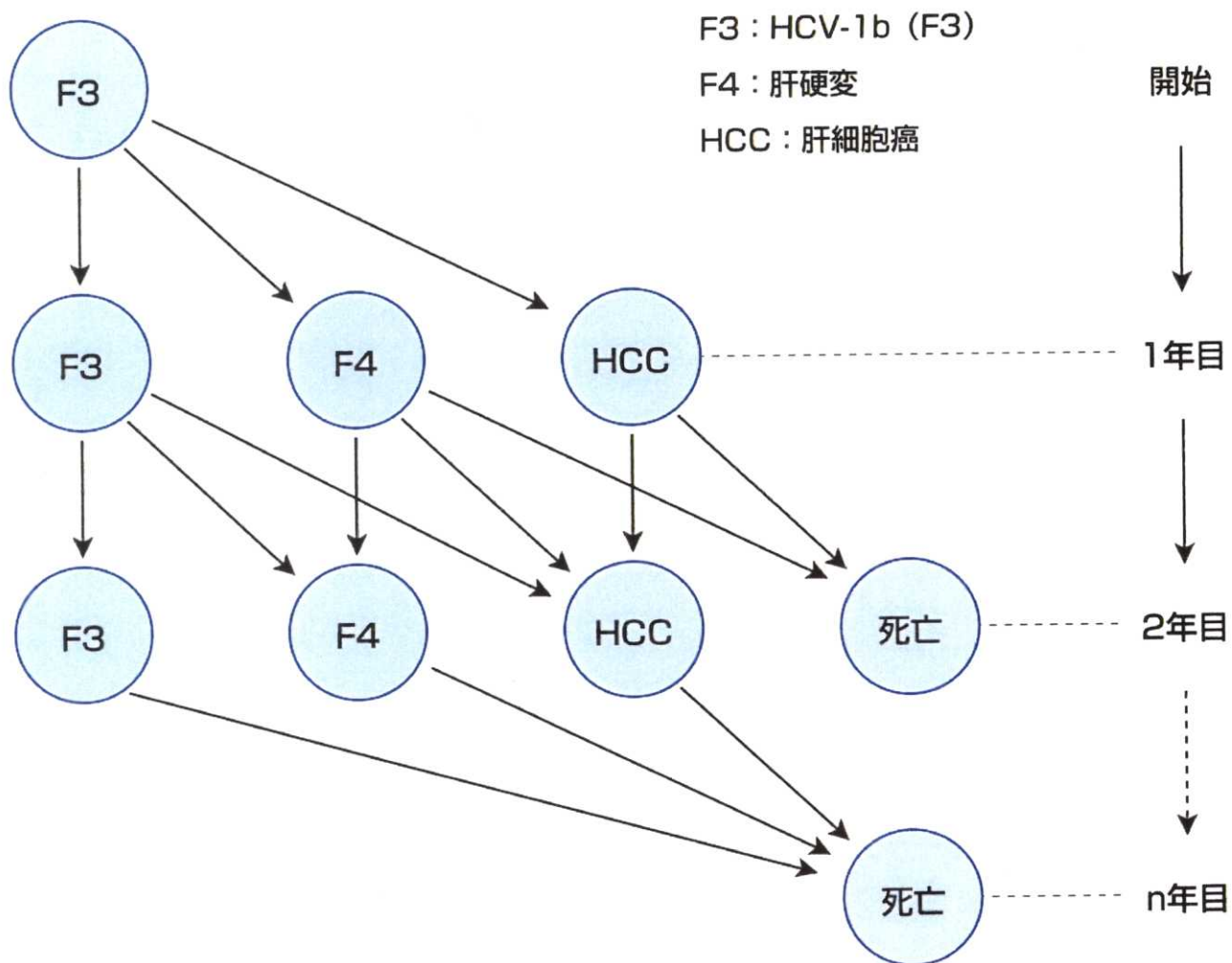


Figure 3 HCV-1b (F3) 患者に対するIFN療法のマルコフモデル②

以上のような方法に従ってシミュレーションした結果、基本分析においては、40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者に関しては、全員にIFN単独療法を行う治療戦略が最も優れているという結論が導かれた。

なお、この基本分析における患者のQALYsは、5%割引率の範囲内で次のように示すことができた。40歳、50歳、60歳のHCV-1b (F3)患者のQALYsは、それぞれ、11.97から22.87 QALYs、10.29から17.53 QALYs、7.48から11.04 QALYsであった。更に、患者のQALYsはこのように年齢に応じて低下していくことも観察された。

3) 本研究における感度分析結果

本研究では、割引率を含む全てのパラメータについて不確実性を処理するために感度分析が行われた。Table 1 では、各パラメータについて、感度分析の範囲が示されている。

モデル分析の結果、次の3つのファクターが基本分析の結果に重要な影響を及ぼすことが判明した。

- ① 40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者のQOLスコア。
- ② 40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者に対するIFN単独療法後NRであった場合の肝疾患進展率。
- ③ 40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者に対するIFN単独療法後のSVR率。

ちなみに、他のパラメータについては、それぞれの感度分析の範囲内では、基本分析の結果に影響を及ぼさなかった。なお、基本分析の結果が支持されるための条件は、5%割引率の範囲内で示せば次のようになる。

① 40 歳から 60 歳の HCV-1b (F3) 患者の QOL スコア

40 歳から 50 歳の HCV-1b (F3) 患者に対する QOL スコアは、0.5 よりも高くなければならなかった。また、60 歳の HCV-1b (F3) 患者に対する QOL スコアは 0.4-0.5 よりも高くなければならなかった (see ; Figure 4)。

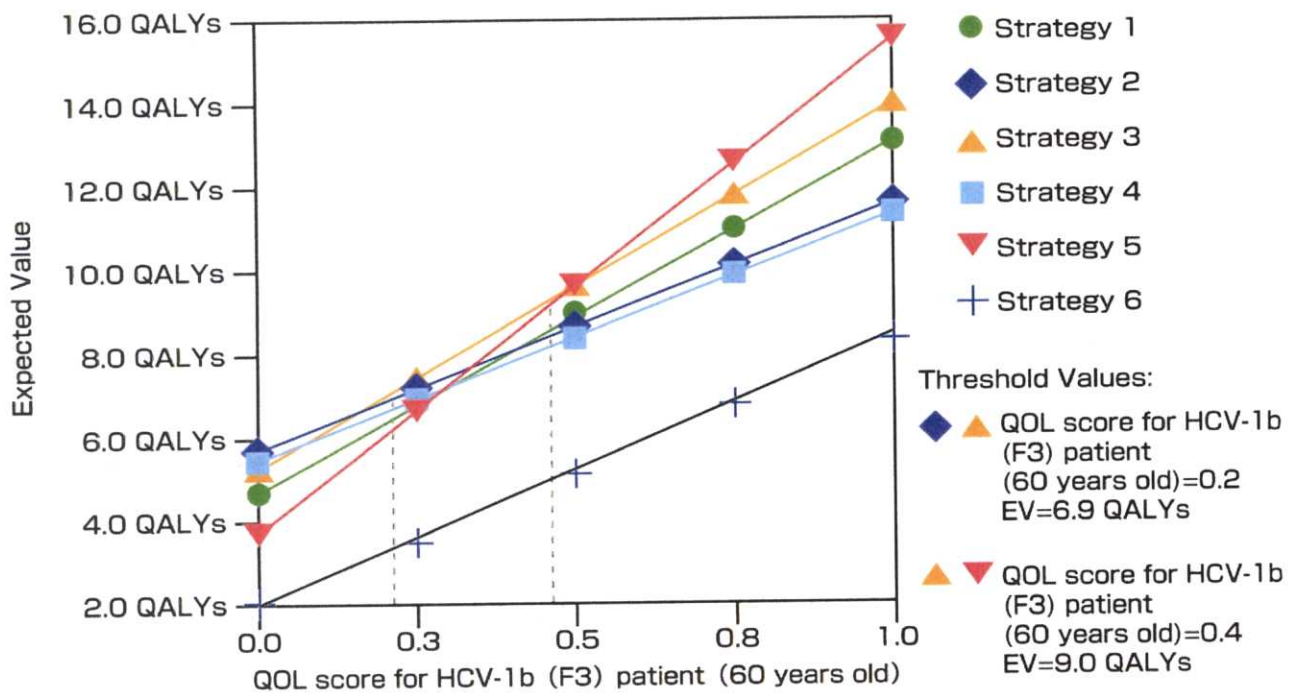


Figure 4 Sensitivity Analysis on QOL score for HCV-1b (F3) patient (60years old: No discount)

② 40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者に対するIFN単独療法後NRであった場合の肝疾患進展率

IFN単独療法後NRと判定された40歳、50歳、60歳のHCV-1b (F3)患者に対して、彼らの肝疾患進展率は年率、それぞれ、7.51%から8.82%未満、7.77%から8.27%未満、6.39%から6.60%未満に抑制されなければならなかった (see; Figure 5)。

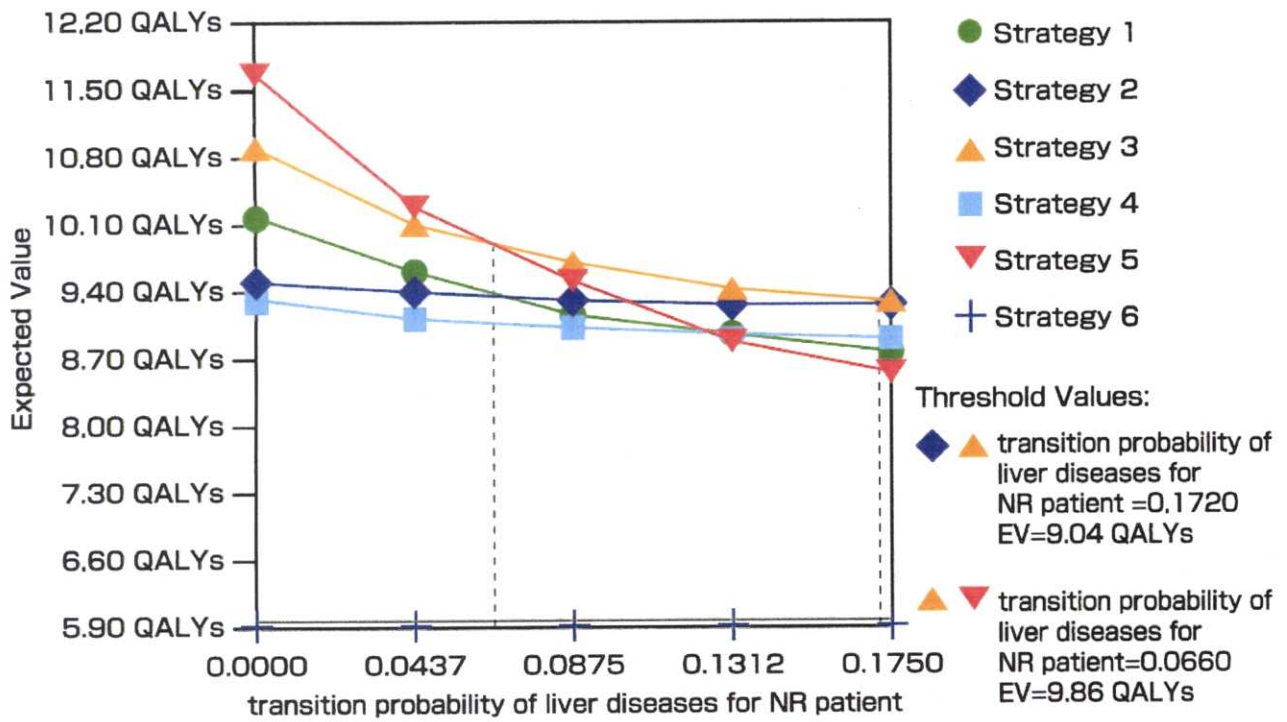


Figure 5 Sensitivity Analysis on transition probability of liver diseases for NR patient (60 years old: No discount)

③ 40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者に対するIFN単独療法後のSVR率

40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者に対するIFN単独療法でのSVR率は、それぞれ、3.0%から5.51%、5.57%から5.93%、10.6%から11.21%よりも高くなければならなかった(see; Figure 6)。

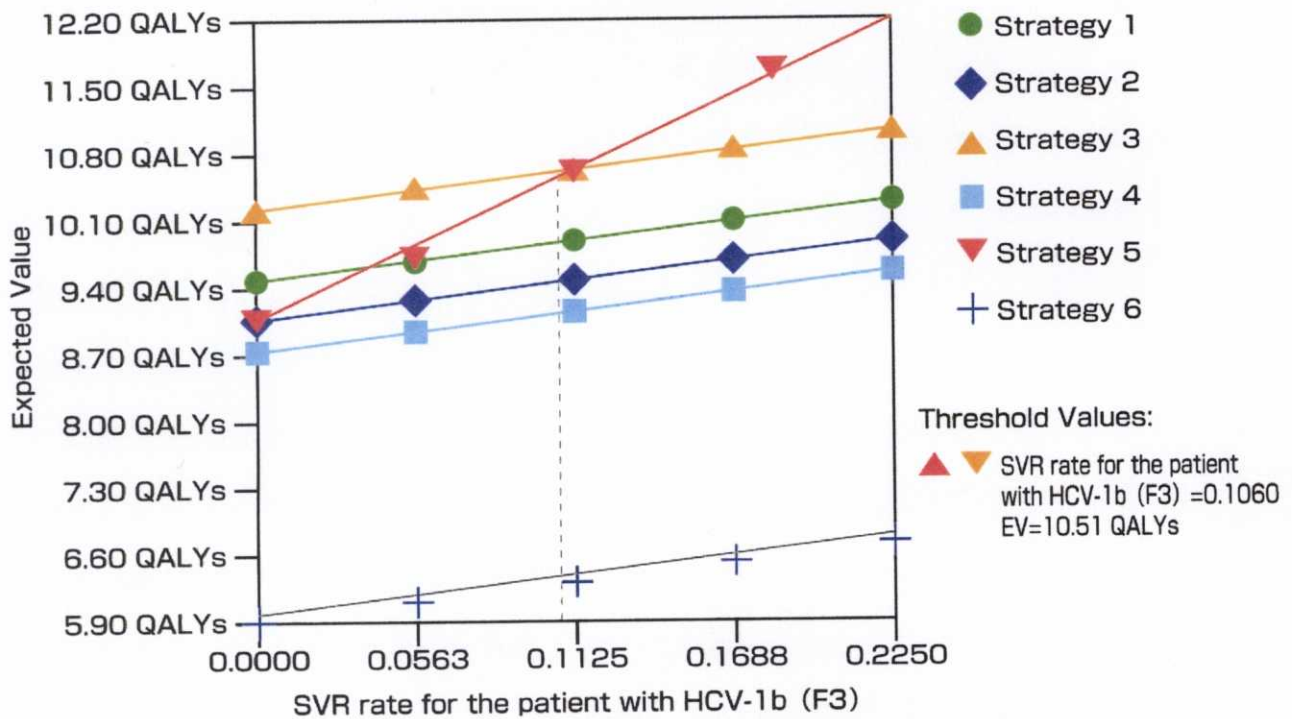


Figure 6 Sensitivity Analysis on SVR rate for the patient with HCV-1b (F3) (60years old: No discount)

1-4 本研究における考察

これまで、C型慢性肝炎に関しては、いくつかの分析モデルが報告されてきた(45)–(50)。しかし、これらのモデルはいずれもHCV-1b (F3)のみに特化したものではなかったし、直接的にQALYsの算出に必要な患者QOLスコアが測定されてはいなかった(46)–(50)。さらに、これまでの分析モデルはIFN療法後にNRであっても患者の予後は非IFN投与群に比べて改善するという最近のデータが考慮されていなかった(15)(25)(26)。

したがって、本研究では、以上の事も考慮されつつ、ISDR変異を考慮した6つのインターフェロン単独療法戦略が作成され、利用可能な臨床データや文献データに基づいたマルコフ決断分析モデルが年齢ごとに構築された。そして、その分析モデルをベースにQALYsを最大化する治療戦略の探索が試みられた。

ただ、QALYsを最大化することが、そのまま、患者にとって「最適な治療戦略」といえるのかということについては、医療倫理学及び厚生経済学的観点から若干の説明が必要であろう。

個人効用を合算および平均してQALYsのような社会的効用関数を得ようとするということについては方法論的な問題だけではなく、そもそも個人効用から社会選好を算出することの理論的妥当性をもめぐり、厚生経済学の領域からも批判が生じていた(51)。そこで、QALYsを「効用」ではなく、「健康量」を表す指標であると捉えなおし、「効用の最大化」ではなく「健康量の最大化」を目的として捉えなおそうとする学説が有力となった(52)。その理論的根拠としてよく引用される概念がセンの「潜在能力(capability)」(53)である。

センは、社会厚生を個人効用の関数と捉えずに個人がもっている「特性」によって社会厚生は構成されていると考える。功利主義的な厚生関数を用いない

のが、脱・功利主義 (extra-welfarism) 的と呼ばれる所以である。効用で表現されていないものとして、個人が自らの可能性を広げられる機会・能力・資源をどれだけ享受できているかに着目している。そこで、これに依拠して、そうした「潜在能力 (capability)」を表現する方便として QALYs=健康量を捉え、QALYs を最大化することを是とする理論的根拠が得られたのである。

したがって、本研究では年齢ごとに QALYs を最大化する治療戦略を探索することにした。その結果、40 歳から 60 歳の HCV-1b (F3) 患者に関しては、全員に IFN 単独療法を行う治療戦略が最も優れているという結論が導かれた。

しかしながら、この基本分析の結果はまだ議論の余地が残されていることを感度分析結果が示した。したがって、本研究ではその基本分析結果に大きな影響を与えるとされる 3 つのファクターについてより詳細に検討した。

まず第 1 に、40 歳から 60 歳の HCV-1b (F3) 患者の QOL スコアが検討された。40 歳、50 歳、60 歳の HCV-1b (F3) 患者の QOL スコアは、IFN 単独療法の有無(総投与量: 500 MU 以上)の範囲内で示したとき、それぞれ、0.75 から 0.87、0.68 から 0.78、0.53 から 0.62 であった。

一方、感度分析における QOL スコアの閾値は、40 歳・50 歳の HCV-1b (F3) 患者の場合には 0.5 であり、60 歳の HCV-1b (F3) 患者の場合には 0.4-0.5 (60 years; see Figure 4) であった。これは、基本分析結果が覆らないためには、各年齢において上記の数値以上の数値が示されねばならないことを意味する。文献によれば、特に HCV-1b (F3) 患者の場合に限定されたものではないものの TTO 法によって測定された C 型慢性肝炎患者の QOL スコアは 0.94 であった(54)。また本研究で TTO 法によって測定された 40 歳、50 歳、60 歳の HCV-1b (F3) 患者の QOL スコアをみても、閾値を上回っていた。したがって、患者 QOL スコアの観点では、基本分析結果は支持されたと考えてよいと思われる。

第2に、40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者に対するIFN単独療法後NRであった場合の肝疾患進展率が文献データをもとに検討された。その際、それらの文献データが必ずしもHCV-1b (F3)患者のみのものではないことを考慮して各文献の最小値から最大値の範囲内で感度分析を行い、検証した(See, Table 1)。

Shiratoriらによれば、IFN単独療法後NRであった場合の肝疾患進展率は、総投与量が200から800MUの間では年率2%(0%から4%)であった(25)。一方、Poynardらによれば、その肝疾患進展率は、総投与量が216MU(24 weeks)の場合は年率10.9%(2.7%から17.5%)であり、総投与量が432MU(48 weeks)の場合には年率8.5%(4.6%から16.9%)であった(26)。本研究における感度分析にて、40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者に関しては全員にIFN単独療法を行う治療戦略が最も優れているとなるためには、IFN単独療法後NRであった場合の肝疾患進展率は40歳、50歳、60歳ではそれぞれ、年率7.51%から8.82%、7.77%から8.27%、6.39%から6.60%未満に抑制されなければならなかった(see, 60 years; Figure 5)。

したがって、以上を考慮すると、基本分析結果はIFNの総投与量が432MU以上である40歳の当該患者については支持されるが、50歳および60歳の当該患者の場合に関してはIFNの総投与量が432MU(48 weeks)でも年率平均8.5%と閾値を越えており(26)、基本分析結果が支持されない可能性が高いことが示唆された。

第3に、40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者に対するIFN単独療法でのSVR率が検討された。基本分析結果が支持されるためには、40歳から60歳のHCV-1b (F3)患者に対するIFN単独療法でのSVR率は、それぞれ、3.0%から5.51%、5.57%から5.93%、10.6%から11.21%よりも高くなければならなかった。(see; Figure 6)。例えば、もし、60歳のHCV-1b (F3)患者に対するIFN単独

療法での SVR 率が 10.6 % から 11.21 % 未満であるならば、彼らに対する最適治療戦略は strategy 3 となる。HCV-1b (F3) 患者に特化した、しかも年齢ごとの IFN 単独療法での SVR 率に関する文献データはないけれども、先述の 1-5-1 による臨床研究データでは 60 歳の HCV-1b (F3) 患者に対する IFN 単独療法での SVR 率は 10.6 % から 11.21 % 未満「8.2 % (5/61)」であり、閾値を下回っていた。

このように、感度分析の結果からは、40 歳の HCV-1b (F3) 患者については IFN の総投与量を 432 MU 以上にして全員に投与することが望ましいとなる可能性が高いことが示唆された。一方、50 歳および 60 歳の HCV-1b (F3) 患者については必ずしも IFN 単独療法は総投与量を 432 MU 以上にしても全員投与が望ましいとはならない可能性があることが示唆された。その代わりに彼らに対しては、ISDR のアミノ酸変異数が 1 つ以上の場合ならば IFN 治療をするが、0 ならばウイルス量が 1.0 Meq/ml 未満の場合のみ IFN 治療をする strategy 3 (戦略 3) が最も望ましくなる可能性が高いことが示唆された。

第2章

HCV-1b (F3) 患者に対する通常または PEG 化された IFN+リバビリン (RBV) 併用療法のケースにおける ISDR をはじめとする治療前 SVR (ウイルス学的持続寛解) 予測因子の検証及び併用療法時代における当該患者に対する最適治療戦略の検討

2-1 研究の背景

第1章では、IFN 単独療法をベースにした決断分析モデルを開発した。しかしながら、IFN 単独療法は、もはや標準治療 (standard of care) ではない。

したがって第1章で開発された分析モデルが、現在の通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法のケースについて適用した際にどのような結果が導かれるかを探索することが必要となる。ただ、その際には通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法を受けた C 型慢性肝炎患者の QOL スコアや、通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法の治療効果(SVR 率)と ISDR におけるアミノ酸変異数との相関関係、C 型慢性肝炎患者に対する通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法後に NR であった場合の肝疾患進展率ならびに HCV-1b 型に対する SVR 率といったデータが必要となる。

しかし、最近では、必ずしも HCV-1b (F3) 患者に特化したものではない点がネックではあるものの、そうしたデータが利用可能となりつつある(13)(14)(26)(45), (55) – (57)。特に、第1章では TTO 法で患者 QOL が測定されたが、この方法は面接で対象患者 1 人 1 人に認知的作業を行わなければならないために測定に時間・労力がかかるという難点があった。しかし、こうした難点を解消するために、あらかじめ用意された質問票を用いて健康状態をいくつかの属性について記述してもらい、その結果を効用値 (患者 QOL スコア) に換算する方法が開発されてきた。その中で国際的に有力な患者 QOL 測定指標として知られているのが Health Utilities Index (HUI) があるが、私はこの日本語版を作成し、当該対象患者を含む肝疾患患者の QOL 測定を行っている (See, Appendix)。

このように、現在の標準治療法が個々の患者にとって最適か否かを検証するためのデータ基盤は 40 歳の HCV-1b (F3) 患者であれば、整いつつある。

2-2 本研究の目的

本章では、通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法時代におけるHCV-1b (F3)患者に対する最適治療戦略を検討する。

ただし、その前に、まず第1章における分析モデルの中核部分を形成するNS5A-ISDR学説、すなわち、ISDRにおけるアミノ酸変異数とSVRとの相関関係が通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法でもIFN単独療法の際と同様に観察されるのか否か、そして通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法でも治療前のウイルス量の多寡がIFN単独療法の際と同様に治療前SVR予測因子たりえるのか否かを再検証する必要があるので、まず、その検証研究を実施する。

そして、もし上記につき、IFN単独療法と通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法とで同様の現象が観察されることが証明されれば、通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法時代におけるHCV-1b (F3)患者に対する最適治療戦略を第1章における1次元感度分析モデルを用いて探索する。

2-3 本研究の方法

1966年から2006年12月までのPubMed data baseを用いて、以下のクライテリアに合致する文献を抽出し、統合解析（メタアナリシス）を実行する。なお、その際の統計解析ソフトはDr. SPSS II for windows（SPSS Japan Inc.）を用いた。

・文献選択のクライテリア

通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法を受けた個々のHCV-1b患者に関するnonstructural protein 5A gene (NS5A gene)におけるISDRのシークエンスデータ及びISDRにおけるアミノ酸変異数とSVRとの関係が示されている文献を解析対象とした。

・統計解析

統計解析にあたり、SVRに影響する因子を詳細に検証するために多変量解析としてmultiple logistic regression analysisが行われたが、本研究においては利用可能な全ての予後因子候補を投入したロジスティックモデルから出発して、どれとどれの予後因子をロジスティックモデルに組み込めば予後推定のために最適の予測式が得られるかを導出する方法である変数減少法を採択した。この方法の採択にあたっては、IFN単独療法時におけるISDRの妥当性を検証するためのメタアナリシス（58）の方法に準拠した。

更に、1種の感度分析ともなるが、全症例の中で IFN 単独療法時には有力な治療前 SVR 予測因子であった治療前のウイルス量が判明する症例を用いて、治療前のウイルス量を予後因子候補としてロジスティックモデルに投入した場合、どうなるかも検討した。この方法についても、IFN 単独療法時における ISDR の妥当性を検証するためのメタアナリシスで用いられた方法 (58) に準拠した。

なお、治療前のウイルス量であるが、高ウイルス群の定義としては、文献より (58) (59) (60)、1.0Meq/ml 以上か 6.6log copies/ml 以上あるいは 100 Kcopies/ml 以上のものを高ウイルス群と定義した。

2-4 本研究の結果

本メタアナリシスのために抽出され、クライテリアに合致した文献は14本存在した(59), (61) —(73)。各対象文献の詳細はTable α に記載した。なお、Table α のかっこ内の数値は、通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法でSVRを獲得した患者の数である。

分析対象となった総患者数は325人であり、HCV-1b患者に対する通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法でのSVRは36.3%であった。

著者	出版年	国	総検と期間	野生型	中国型	変異型	患者数
Ibarrola N	1999	スペイン	12ヶ月	14 (5)	15 (7)	3 (1)	32 (13)
Sarrazin C	1999	ドイツ	48週	6 (0)	16 (6)	4 (3)	26 (6)
Nousbaum J	2000	アメリカ	48-54週	0	3 (1)	0	3 (1)
Berg T	2000	ドイツ	48-52週	4 (1)	5 (1)	3 (2)	12 (4)
Murphy MD	2002	アメリカ	48週	0	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Moriguchi H	2003	日本	24週	11 (1)	25 (4)	3 (3)	39 (8)
Hung CH	2003	台湾	24週	22 (5)	26 (9)	9 (6)	57 (20)
Yang SS	2003	台湾	24週	8 (3)	19 (5)	3 (1)	30 (9)
Cappiello G	2003	イタリア	48週	12 (3)	29 (11)	4 (2)	45 (16)
Veillon P	2004	フランス	48週	7 (1)	20 (10)	1 (1)	28 (12)
Macquillan GC	2004	オーストラリア	12ヶ月	3(0)	8 (7)	0	11 (7)
Ueda E	2004	日本	24週	5 (2)	8 (3)	0	13 (5)
Puig-Basagoiti F	2005	スペイン	48週	4 (2)	9 (5)	2 (2)	15 (9)
Asahina Y	2005	日本	24週	5 (4)	5 (3)	0	10 (7)
合計				101 (27)	191(70)	33 (21)	325 (118)

Table α

まず、変数減少法による多変量解析によって通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法における治療前 SVR 予測因子として残ったのは、ISDR におけるアミノ酸変異数、地域（アジア諸国か欧米諸国か）、通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法のレジメン（投与期間が 24 週か 48 週以上か）の 3 つであった (See; Table 2)。

すなわち、ISDR におけるアミノ酸変異数が多ければ多いほど有意に SVR が獲得しやすくなるし、また、アジア諸国の患者のほうが欧米諸国の患者よりも 2.935 倍、SVR を獲得しやすくなり、さらに併用療法の投与期間は 24 週よりも 48 週以上のほうが 2.995 倍、SVR を獲得しやすくなることがわかった (See; Table 2)。

次に、本研究では 1 種の感度分析として、全症例 (n=325) の中で IFN 単独療法時には有力な治療前 SVR 予測因子であった治療前のウイルス量が判明する症例を用いて (59) (62) (65), (69) — (73)、治療前のウイルス量を予後因子候補としてロジスティックモデルに投入した場合、どうなるかを検討した。この場合の症例数は 158 例となった。その結果、変数減少法による多変量解析によって通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法における治療前 SVR 予測因子として残ったのは、ISDR におけるアミノ酸変異数、地域（アジア諸国か欧米諸国か）、治療前のウイルス量の多寡（治療前のウイルス量が 1.0Meq/ml 以上か 6.6log copies/ml 以上あるいは 100 Kcopies/ml 以上の患者を高ウイルス群としている）の 3 つであった (See; Table 3-1, 3-2)。

ただし、通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法のレジメン（投与期間が 24 週か 48 週以上か）は、治療前 SVR 予測因子としては有用ではなくなった（See; Table 3-1）。

すなわち、感度分析において、ISDR におけるアミノ酸変異数が多ければ多いほど有意に SVR が獲得しやすくなるし、また、アジア諸国の患者のほうが欧米諸国の患者よりも 7.153 倍、SVR を獲得しやすくなり、さらに治療前のウイルス量が多い患者（治療前のウイルス量が 1.0Meq/ml 以上か 6.6log copies/ml 以上あるいは 100 Kcopies/ml 以上の患者）は、少ない患者（上記の定義上の値未満の患者）よりも 74.7 %、SVR を獲得しにくくなることがわかった（See; Table 3-2）。

**Table 2 HCV-1bに対する併用療法におけるSVR寄与因子
(ロジスティック解析)**

	Exp (B)	95%CI	
NS5A-ISDRのアミノ酸変異数	1.384	1.193-1.605	P<0.001
Regimen (IFN or PEGIFN+RBVの投 与期間が24週か48週以上か)	2.995	1.418-6.327	P=0.004
アジア諸国か欧米諸国か	2.935	1.505-5.724	P=0.002

**Table 3-1 HCV-1bに対する併用療法におけるSVR寄与因子
 (ロジスティック解析) : HCV RNA量が判明する患者
 のみを対象 (n=158)**

	Exp (B)	95%CI	
NS5A-ISDRのアミノ酸変異数	1.295	1.048-1.600	P=0.016
Regimen (IFN or PEGIFN+RBVの投 与期間が24週か48週以上か)	146.494	0.08-3.431E+15	P=0.751
アジア諸国か欧米諸国か	6.683	2.232-20.610	P=0.001
HCV RNA量	0.272	0.105-0.707	P=0.008

**Table 3-2 HCV-1bに対する併用療法におけるSVR寄与因子
(ロジスティック解析)：HCV RNA量が判明する患者
のみを対象 (n=158)**

	Exp (B)	95%CI	
NS5A-ISDRのアミノ酸変異数	1.285	1.041-1.583	P=0.019
アジア諸国か欧米諸国か	7.153	2.388-21.426	P=0.005
HCV RNA量	0.253	0.097-0.686	P=0.004

2-5 本研究の考察

まず、本研究では、メタアナリシスによって HCV-1b 型患者に対する通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法における最適の治療前 SVR 予測式を得るための予後因子候補を探索した。

本研究の結果、まず、ISDR におけるアミノ酸変異数、地域（アジア諸国か欧米諸国か）、通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法のレジメン（投与期間が 24 週か 48 週以上か）が HCV-1b 型患者に対する通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法における最適の治療前 SVR 予測式を得るための予後因子候補としてあげられた。

しかし、IFN 単独療法時における ISDR の妥当性を検証するためのメタアナリシスで用いられた方法（58）に準拠し、IFN 単独療法時には有力な治療前 SVR 予測因子であった治療前のウイルス量が判明する症例を用いて、治療前のウイルス量を予後因子候補としてあらためてロジスティックモデルに投入したところ、通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法のレジメン（投与期間が 24 週か 48 週以上か）については統計学的有意差が消滅し、安定的ではない可能性が示唆され、必ずしも有効な治療前 SVR 予測因子とはなりえないと考えられた。その一方、IFN 単独療法時と同様に治療前のウイルス量の多寡は有効な治療前 SVR 予測因子とな

りうると考えられた。

今後、PEG IFN+リバビリン（RBV）併用療法を受けた HCV-1b 症例において、NS5A-ISDR と SVR の相関関係データはもちろん、特に個々の当該患者の治療前のウイルス量、年齢、性、肝繊維化度のデータを用いて、より多数例で再検討する必要があると思われる。

しかしながら、現時点で最大限、利用可能なデータからは、HCV-1b 型患者に対する通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法における最適の治療前 SVR 予測式を得るための予後因子は、モデルの安定性の観点から、ISDR におけるアミノ酸変異数、地域（アジア諸国か欧米諸国か）、治療前のウイルス量の多寡（治療前のウイルス量が 1.0Meq/ml 以上か 6.6log copies/ml 以上あるいは 100 Kcopies/ml 以上の患者を高ウイルス群としている）の 3 つと考えられる。

一方、この現象は IFN 単独療法時の多数例による ISDR に関する複数のメタアナリシス結果とも一致している（n=675-1351）（44）（58）（74）。したがって、通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法時代においても IFN 単独療法時と同様に治療前 SVR 予測因子として ISDR におけるアミノ酸変異数と治療前のウイルス量の多寡が重要であることから、第 1 章における分析モデルが、併用療法時代においても適用可能であると考えられた。

ただし、IFN 単独療法時の多数例による ISDR に関する複数のメタアナリシス結果 (58) (74) と同様に、本研究においても治療前 SVR 予測因子として地域差も重要な因子となることを考慮すれば、第 1 章における分析モデルは、欧米諸国よりも日本を始めとするアジア諸国で、その効力をより強く発揮できる可能性があることは注記しておきたい。また、補足的ではあるが、PEG IFN+リバビリン (RBV) 併用療法における SVR 率には人種差 (黒人と非ヒスパニック系とでの人種間) があるという報告がなされていること (75) を考慮すれば、上記の地域差については、人種差と言い換えられるかもしれない。例えば、黒人と非ヒスパニック系人種における PEG IFN+RBV 併用療法での SVR 率は、それぞれ 19 % と 52 % であり、有意に非ヒスパニック系人種のほうが高い SVR 率を獲得した (75)。本研究では、個々の患者に関する詳細な人種別データまでは利用できなかったが、おそらく IFN 単独療法時のメタアナリシス結果をも考慮すれば (58) (74)、ISDR の野生型、中間型、変異型の人種間での頻度差によって、PEG IFN+RBV 併用療法時の人種間での SVR 率差が説明可能かもしれず (76)、この点については、Muir AJ らが私の仮説 (76) を受けて、現在、米国で詳細に検討されている (76)。

そこで、以上の事象を踏まえて最近では、40 歳代の患者に限定されたものであり、しかも HCV-1b (F3) 患者に限定されたものではないが通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法での QOL データが集積され (55)、通常または PEG 化された

IFN+RBV 併用療法での SVR 率 (56) (57) や通常または PEG 化された IFN+RBV で NR 後の肝疾患進行率が集積されていることから (56)、第 1 章で示した分析モデルを用いて HCV-1b (F3) 患者に対する通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法時代における最適治療戦略を推定した。

・ HCV-1b (F3) 患者に対する通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法時代における最適治療戦略の推定

まず、第 1 に、患者 QOL 条件については文献データによれば (55)、HCV-1b (F3) 患者に限定されたものではないが 0.78–0.86 であった。40 歳の HCV-1b (F3) 患者に通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法を全員投与するためには QOL スコアは、0.5 よりも高くなければならなかったが、この点で条件はクリアしていると考えられる。

第 2 に、通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法後 NR の場合の肝疾患進行率は、40 歳の HCV-1b (F3) 患者に対して年率 7.51 % から 8.82 %未満に抑制されていなければならなかったが、PEG IFN α -2b 1.5 μ g/kg + RBV (48 週間) の場合には、その年率は HCV-1b (F3) 患者に限定されたものではないが、5.09 % というデータがあり (56)、条件はクリアしていると思われる。

第 3 に、SVR 率の条件については、40 歳の HCV-1b (F3) 患者に対する通常または PEG 化された IFN+RBV 併用療法での SVR 率は、3.0 %から 5.51 %よりも高くなければならなかったが、PEG IFN α -2b 1.5 μ g/kg + RBV (48 週間) の場合には、その SVR 率は HCV-1b (F3) 患者に限定されたものではないが、治療前のウイルス量が 2.0Meq/ml 以上であったとしても 40 歳の HCV-1a or HCV-1b 型に対する SVR

率は42%–46%であるので(56) (57)、条件はクリアしていると思われる。

したがって、以上より、現時点では、患者の身体状況が禁忌条項に該当しない限り40歳のHCV-1b (F3)患者にはPEG IFN α -2b 1.5 μ g/kg + RBV (48週間) 全員投与が最も望ましい選択肢(第1章の戦略5に該当)であると推定できる。

第3章

本研究の到達点と今後の課題

最近では、根拠に基づく医療(Evidence based medicine)の重要性が指摘され、最も科学的信頼度が高いとされているのは RCT (ランダム化比較試験) である。しかし、その結果ですら、あくまでも平均値を示すものであり、個々の患者に対する最適治療戦略を提示するには限界がある。また、たとえ、ゲノム情報を活用したとしても、個々の患者に対し、最適な医療を提供できるか否かについては疑問である。例えば、ある薬の薬効を 100 % 予測することはまず不可能であるし、生体内や外部環境などのゲノム情報以外の条件因子によってこのような数値は変動する。今回の HCV-1b 型における NS5A—ISDR 学説 (2) にしても同様であり、HCV-1b 型に対する IFN ベースの治療において SVR をより正確に予測するためにはウイルス側因子のみならず宿主因子や外部の諸条件も考慮しなければならない。

ただし、正確な判断に必要なデータが全て完璧に揃うまで待つわけにも行かない。臨床においては不確実性が残る状況でも何らかの判断を下さねばならない。そのときの有用な参照情報供給ツールが臨床決断分析なのである。そこで本研究では、ISDR 変異利用のマルコフ決断分析モデルを構築し、まず、IFN 単独療法時における HCV-1b (F3) 患者に対する最適治療戦略を年齢ごとに示した。

具体的には、40 歳の HCV-1b (F3) 患者については IFN の総投与量を 432 MU 以上にして全員に投与することが望ましいとなる可能性が高いことが示唆された。

一方、50歳および60歳のHCV-1b (F3)患者については必ずしもIFN単独療法は総投与量を432 MU以上にしても全員投与が望ましいとはならない可能性があることが示唆された。その代わりに彼らに対しては、ISDRのアミノ酸変異数が1つ以上の場合ならばIFN治療をするが、0ならばウイルス量が1.0 Meq/ml未満の場合のみIFN治療をするstrategy 3 (戦略3) が最も望ましくなる可能性が高いことが示唆された。

次に、その分析モデルを用いて通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法時代におけるHCV-1b (F3) 患者に対する最適治療戦略の導出を試みることにした。

ただし、その前に、その分析モデルの中核部分を成すNS5A-ISDR学説、すなわちISDRにおけるアミノ酸変異数とSVRとの相関関係が通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法でもIFN単独療法の際と同様に観察されるか否か、そして通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法でも治療前のウイルス量の多寡がIFN単独療法の際と同様に治療前SVR予測因子たりえるのか否かを再検証する必要がある。そこで、メタアナリシスによって、その検証を行ったところ、IFN単独療法の際と同様の現象が通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法法においても認められた。したがって、通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法時代におけるHCV-1b (F3) 患者に対する最適治療戦略を第1章における1次元感度分析モデルを用いて探索した。

その結果、分析モデルが弾き出した 40 歳の HCV-1b (F3) 患者に対する現時点における最適治療戦略は「患者の身体状況が禁忌条項に該当しない限り PEG IFN α -2b 1.5 μ g/kg + RBV 併用療法を 48 週間を終点として開始することが望ましい。」というものであった。

今後の課題としては、最近、日本では 50 歳台後半から 60 歳の当該患者が多くなっているため、特に、この年代における PEG IFN+リバビリン (RBV) 併用療法での最適治療戦略を導く必要があることがあげられよう。この点については、最近では徐々に、50 歳及び 60 歳でのデータが集積されつつあり、その都度、集積されるデータを本研究における分析モデルに逐次代入することにより、HCV-1b (F3) 患者に対する最適治療戦略を構築するための有力な参照情報を示すことができると考えられる。

最後に、本研究で示した ISDR 変異を考慮した診断と治療を統合した疾病管理 (Disease management) 分析モデル概念 (60) は、Shah J が先駆例として紹介しているが (77)、今後の医学および医療における幅広い分野で応用可能であると思われる。

本論文における引用文献

引用文献

1. Jay H. Hoofnagle. Management of hepatitis C: current and future perspectives. *Journal of hepatology* 1999; 31:(Suppl.1):264-268.
2. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Ogura 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;334:77-81.
3. Ola Weiland. Treatment of nave patientes with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology* 1999; 31:(Suppl.1):168-173.
4. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995;21:570-583.
5. Nakao T, Enomoto N, Takada N, Takada A, Date T. Typing of hepatitis C virus genomes by restriction fragment length polymorphism. *J Gen Virol* 1991;72:2105-2112.
6. Vandoorn LJ. Molecular biology of the hepatitis C virus. *J Med Virol* 1994; 43: 345-356.
7. Mahaney K, Tedeschi V, Maertens G, Di Bisceglie AM, Vergalla J, Hoofnagle JH, Sallie R. Genotypic analysis of hepatitis C virus in American patients. *Hepatology* 1994;20:1405-1411.

8. Enomoto N, Takada A, Nalao T, Date T. There are two major types of hepatitis C virus in Japan. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 1021-1025.
9. Herion D, Hoonagle JH. The interferon sensitivity determining region: All hepatitis C virus isolates are not the same. *Hepatology* 1997; 25:769-771.
10. The third Otsuka Liver Symposium, Liver diseases took a new turn. Volume 3. Osaka: Medical Review Co., Ltd,1998: 60-61. (in Japanese)
11. Iino S. Forefront of treatment for hepatitis C, 3rd ed. Tokyo: Japan Medical Journal, 2000: 126-128. (in Japanese)
12. Iino S. Interferon therapy for hepatitis C and Cirrhosis. In: Hattori S, Nomoto A, Omata M, Tanaka K, Ohara M, ed. *Hepatitis C*. Tokyo: Medical View Co., Ltd, 1994: 202-209. (in Japanese)
13. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai MY, Hollander A, Michielsen PP, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: Analysis of individual patient data of six controlled trials. *Gastroenterology* 1999;117: 408-413.

14. Sarrazin C, Berg T, Lee JH, Teuber G, Dietrich CF, Roth WK, Zeuzem S. Improved correlation between multiple mutations within the NS5A region and virological response in European patients chronically infected with hepatitis C virus type 1b undergoing combination therapy. *J Hepatol* 1999;30:1004-1013.
15. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999 ;131 :174-181.
16. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, et al. morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
17. Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, Okamoto K, Hashimoto M, Miyano Y, Koike H, et al. Pretreatment virus load and multiple amino acid substitutions in the interferon sensitivity-determining region predict the outcome of interferon treatment in patients with chronic genotype 1b hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1997;25:745-749.
18. Murashima S, Ide T, Miyajima I, Kumashiro R, Ueno T, Sakisaka S, Sata M. Mutations in the NS5A gene predict response to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Scand J Infect Dis* 1999;31:27-32.

19. Nakano I, Fukuda Y, Katano Y, Nakano S, Kumada T, Hayakawa T. Why is the interferon sensitivity-determining region (ISDR) system useful in Japan ? *J Hepatol* 1999;30:1014-1022.
20. 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;25:750-753.
21. Fukuda M, Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, Hashimoto M, Miyano Y. Predictive factors in eradicating hepatitis C virus using a relatively small dose of interferon. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:412-418.
22. Saiz JC, Lopez-Labrador FX, Ampurdanes S, Dopazo J, Forns X, Sanchez-Tapias JM, Rodes J. The prognostic relevance of the nonstructural 5A gene interferon sensitivity determining region is different in infections with genotype 1b and 3a isolates of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1998;177:839-847.
23. Magrin S, Fabiano C, Gianguzza F, Cutrera M, Alaimo G, Pagliaro L. HCV NS5A mutations in Europeans infected by genotype 1b. *Gastroenterology* 1998;115:244-245
24. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*: Oxford University Press, 1996.

25. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Annals of Internal Medicine* 2000;132: 517-524.
26. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000 ;32: 1131-1137.
27. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
28. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987:122-128
29. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato MF, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-680.
30. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-1801.

31. Prati D, Capelli C, Zanella A, Mozzi F, Bosoni P, Pappalettera M, Zanuso F, et al. Influence of different hepatitis C virus genotypes on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1996; 110: 178-183.
32. Silini E, Bottelli R, Asti M, Bruno S, Candusso ME, Brambilla S, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case-control study. *Gastroenterology* 1996 ;111: 199-205.
33. Yamada M, Kakumu S, Yoshioka K, Higashi Y, Tanaka K, Ishikawa T, Takayanagi M. Hepatitis C virus genotypes are not responsible for development of serious liver disease. *Dig Dis Sci* 1994 ;39: 234-239.
34. Mita E, Hayashi N, Kanazawa Y, Hagiwara H, Ueda K, Kasahara A, Fusamoto H, et al. Hepatitis C virus genotype and RNA titer in the progression of type C chronic liver disease. *J Hepatol* 1994;21:468-473.
35. Serfaty L, Chazouilleres O, Poujol-Robert A, Morand-Joubert L, Dubois C, Chretien Y, Poupon RE, et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology* 1997;26:776-779.
36. McKechnie VM, Mills PR, McCrudden EA. The NS5a gene of hepatitis C virus in patients treated with interferon-alpha. *J Med Virol* 2000;60:367-378.

37. Paterson M, Laxton CD, Thomas HC, Ackrill AM, Foster GR. Hepatitis C virus NS5A protein inhibits interferon antiviral activity, but the effects do not correlate with clinical response. *Gastroenterology* 1999;117:1187-1197.
38. Squadrito G, Orlando ME, Cacciola I, Rumi MG, Artini M, Picciotto A, Loiacono O, et al. Long-term response to interferon alpha is unrelated to "interferon sensitivity determining region" variability in patients with chronic hepatitis C virus-1b infection. *J Hepatol* 1999;30:1023-1027.
39. Hofgartner WT, Polyak SJ, Sullivan DG, Carithers RL, Gretch DR. Mutations in the NS5A gene of hepatitis C virus in North American patients infected with HCV genotype 1a or 1b. *J Med Virol* 1997;53:118-126.
40. Khorsi H, Castelain S, Wyseur A, Izopet J, Canva V, Rombout A, Capron D, et al. Mutations of hepatitis C virus 1b NS5A 2209-2248 amino acid sequence do not predict the response to recombinant interferon-alfa therapy in French patients. *J Hepatol* 1997;27:72-77.
41. Chung RT, Monto A, Dienstag JL, Kaplan LM. Mutations in the NS5A region do not predict interferon-responsiveness in American patients infected with genotype 1b hepatitis C virus. *J Med Virol* 1999;58:353-358.

42. Squadrito G, Leone F, Sartori M, Nalpas B, Berthelot P, Raimondo G, Pol S, et al. Mutations in the nonstructural 5A region of hepatitis C virus and response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:567-572.
43. Zeuzem S, Lee JH, Roth WK. Mutations in the nonstructural 5A gene of European hepatitis C virus isolates and response to interferon alfa. *Hepatology* 1997;25:740-744.
44. Witherell GW, Beineke P. Statistical analysis of combined substitutions in nonstructural 5A region of hepatitis C virus and interferon response. *J Med Virol* 2001;63:8-16.
45. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost-effectiveness of interferon alpha-2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30: 1318-1324.
46. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA* 1998 ;280:2088-2093.
47. Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, Therneau TM, Dickson ER, Evan SW, Gross JB Jr. Cost-Effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127:866-874.

48. J.B. Wong and R.S. Koff, for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine* 2000 ;133:665-675.
49. William G. Bennett, Yuji Inoue, J. Robert Beck, JohnB. Wong, Stephen G. Pauker, Gary L, Davis. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha2b in Patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127:855-865.
50. Wong JB, Poynard T, Ling MH, Albrecht JK, Pauker SG. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1524-1530.
51. Johannesson M. On aggregating QALYs: A comment on Dolan. *J Health Econ* 1999;18:381-386.
52. Culyer AJ. *The normative economics of health care finance and provision in providing health care*; ed. By McGuire A, Fenn P and Mayhew K; Oxford: Oxford University Press, 1991.
53. Sen A. *Choice, Welfare, and Measurement*. Cambridge: Harvard University Press, 1982.

54. Tengs TO. and Wallace A One thousand health-related Quality-of-life estimates. Medical Care 2000 ; 38 : 583-637
55. Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, et al. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. Am J Gastroenterol 2003;98:630-638.
56. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of PEG interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; 122:1303-1313.
57. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-982.
58. Pascu M, Martus P, Hohne M, Wiedenmann B, Hopf U, Schreier E, Berg T. Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISDR: a meta-analysis focused on geographical differences. Gut 2004;53:1345-1351.

59. Asahina Y, Izumi N, Enomoto N, Uchihara M, Kurosaki M, Onuki Y, Nishimura Y, et al. Mutagenic effects of ribavirin and response to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:623-629.

60. Moriguchi H, Uemura T, Kobayashi M, Chung RT, Sato C. Management strategies using pharmacogenomics in patients with severe HCV-1b infection: a decision analysis. *Hepatology* 2002 ;36:177-185.

61. Macquillan GC, Niu X, Speers D, English S, Garas G, Harnett GB, Reed WD, et al. Does sequencing the PKRBD of hepatitis C virus NS5A predict therapeutic response to combination therapy in an Australian population ? *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:551-557.

62. Ibarrola N, Moreno-Monteagudo JA, Saiz M, Garcia-Monzon C, Sobrino F, Garcia-Buey L, Lo Iacono O, et al. Response to retreatment with interferon-alpha plus ribavirin in chronic hepatitis C patients is independent of the NS5A gene nucleotide sequence. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2487-2495.

63. Hung CH, Lee CM, Lu SN, Lee JF, Wang JH, Tung HD, Chen TM, et al. Mutations in the NS5A and E2-PePHD region of hepatitis C virus type 1b and correlation with the response to combination therapy with interferon and ribavirin. *J Viral Hepat* 2003;10:87-94.

64. Yang SS, Lai MY, Chen DS, Chen GH, Kao JH. Mutations in the NS5A and E2-PePHD regions of hepatitis C virus genotype 1b and response to combination therapy of interferon plus ribavirin. *Liver Int* 2003;23:426-433.

65. Murphy MD, Rosen HR, Marousek GI, Chou S. Analysis of sequence configurations of the ISDR, PKR-binding domain, and V3 region as predictors of response to induction interferon-alpha and ribavirin therapy in chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci* 2002;47:1195-1205.

66. Sarrazin C, Berg T, Lee JH, Teuber G, Dietrich CF, Roth WK, Zeuzem S. Improved correlation between multiple mutations within the NS5A region and virological response in European patients chronically infected with hepatitis C virus type 1b undergoing combination therapy. *J Hepatol* 1999;30:1004-1013.

67. Puig-Basagoiti F, Forns X, Furcic I, Ampurdanes S, Gimenez-Barcons M, Franco S, Sanchez-Tapias JM, et al. Dynamics of hepatitis C virus NS5A quasispecies during interferon and ribavirin therapy in responder and non-responder patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Gen Virol* 2005;86:1067-1075.

68. Veillon P, Payan C, Gaudy C, Goudeau A, Lunel F. Mutation analysis of ISDR and V3 domains of hepatitis C virus NS5A region before interferon therapy with or without ribavirin. *Pathol Biol (Paris)* 2004;52:505-510. French

69. Cappiello G, Abbate I, Lo Iacono O, Longo R, Solmone M, Ferraro D, Antonucci G, et al. ISDR pattern and evolution in patients with chronic hepatitis C treated with standard or PEG-IFN plus ribavirin. *Antivir Ther* 2003;8:105-110.

70. Ueda E, Enomoto N, Sakamoto N, Hamano K, Sato C, Izumi N, Watanabe M. Changes of HCV quasispecies during combination therapy with interferon and ribavirin. *Hepatol Res* 2004;29:89-96.

71. Nousbaum J, Polyak SJ, Ray SC, Sullivan DG, Larson AM, Carithers RL Jr, Gretch DR. Prospective characterization of full-length hepatitis C virus NS5A quasispecies during induction and combination antiviral therapy. *J Virol* 2000;74:9028-9038.

72. Berg T, Mas Marques A, Hohne M, Wiedenmann B, Hopf U, Schreier E. Mutations in the E2-PePHD and NS5A region of hepatitis C virus type 1 and the dynamics of hepatitis C viremia decline during interferon alfa treatment. *Hepatology* 2000;32:1386-1395.

73. Moriguchi H, Chung RT, Contreras AM, Izumi N, Uemura T, Kobayashi M, Sato C. The interferon sensitivity determining region in the era of combination therapies and the rational use of such therapies for patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2003;125:1284-1286.

74. Schinkel J, Spoon WJ, Kroes AC. Meta-analysis of mutations in the NS5A gene and hepatitis C virus resistance to interferon therapy: uniting discordant conclusions. *Antivir Ther* 2004;9:275-286.

75. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG; Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med.* 2004;350:2265-71.

76. Moriguchi H, Sato C. Treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med.* 2004;351:831-2.

77. Shah J. Criteria influencing the clinical uptake of pharmacogenomic strategies. *BMJ.* 2004;328:1482-6.

Appendix

Health Utilities Index (HUI)に関する解説

HUIとは、包括的尺度としてSF-36と並んで国際的に最も汎用されている評価指標であり、QOLを8つの寄与因子に分け、15問の自己回答方式（選択式）質問票により回答してもらい、その結果から各個の健康効用値（QOLスコア）を算出するものである。おおよその回答所要時間平均は5～7分ですみ患者負担が少ない。なお、ここでいう、8つの寄与因子とは、Vision（視力）、Hearing（聴力）、Speech（会話）、Ambulation（歩行）、Dexterity（器用さ）、Emotion（感情）、Cognition（認識力）、Pain（痛み）のことをさすが、それぞれの寄与領域について5～6段階のレベルが設けられ、その組み合わせから健康効用値（QOLスコア；死亡を0、完全な健康状態を1の間で表現）が換算式によって算出される。

換算式を用いた健康効用値 (QOL スコア) 算出例

Vision (2)、Hearing (1)、Speech (1)、Ambulation (2)、Dexterity (1)、
Emotion (2)、Cognition (1)、Pain (3) という (2, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 3)
という組み合わせでは・・・

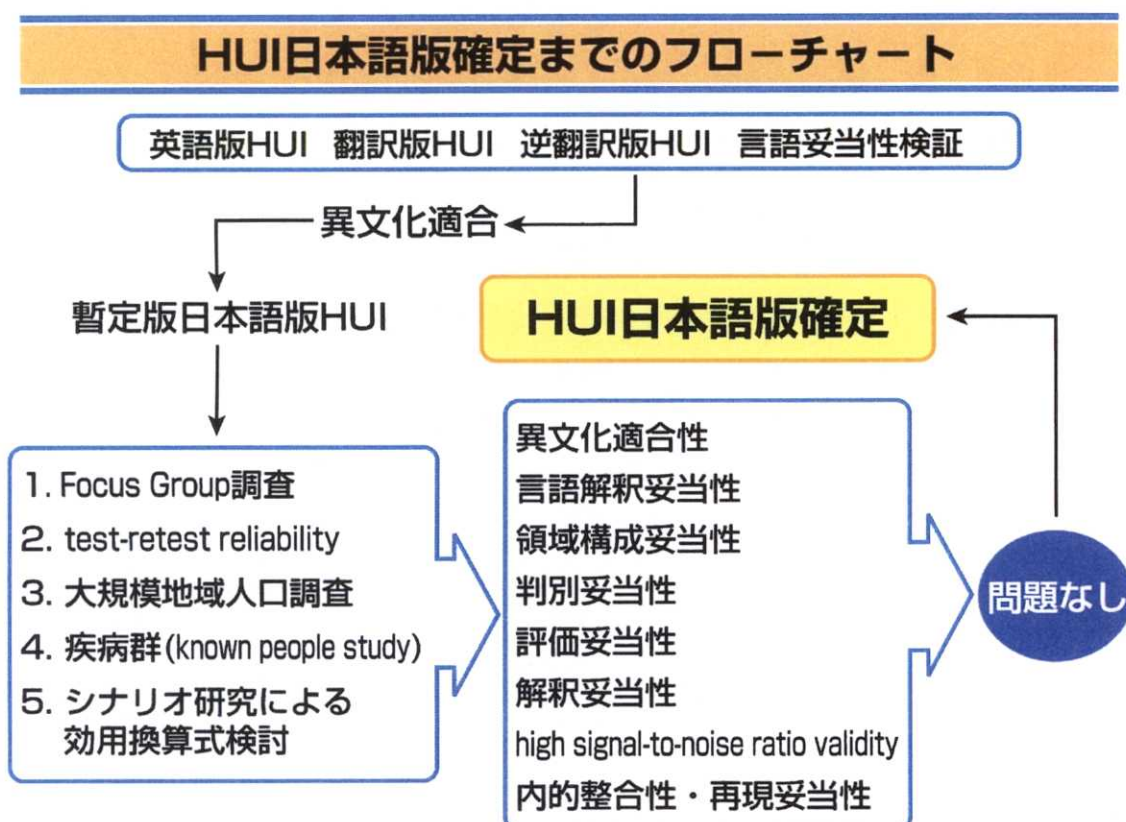
$U=1.371 \times (0.98 \times 1.00 \times 1.00 \times 0.93 \times 1.00 \times 0.95 \times 1.00 \times$
 $0.90)-0.371=0.70$ となる

HUI では 972,000 通り (8 寄与領域にそれぞれ与えられた選択枝数の積算・・・
 $6 \times 6 \times 5 \times 6 \times 6 \times 5 \times 6 \times 5 = 972,000$) の健康状態を表現できる。

したがって、数ある QOL 評価ツール中では最大なので、より肌理の細かい臨床評価が可能となり、他の QOL 評価指標とは異なり、「QALYs (QOL で調整した生存年)」の算出と、それを用いた「費用効果分析」の実施が可能となる。

日本版 HUI の開発状況（フローチャートを参照）

現在までに、9,501 人の日本人の健康人に対し QOL を測定し「国民標準値」が確定した。さらに年齢構成が日本人の分布に合致するなどの条件（本集団が日本人を代表しているか否かの検証）もクリアした。特定疾患を持つ患者の QOL について日本版 HUI を用いて測定中であり、各疾患が QOL にどのような影響を及ぼしているかを検証している。



謝辞

本研究論文の審査にあたり、お忙しい中、ご尽力くださった東京大学先端科学技術研究センター 児玉龍彦教授、同 浜窪隆雄教授、同 油谷浩幸教授、同 Robert Kneller 教授、東京医科歯科大学大学院 佐藤千史教授に深く感謝の意を表します。

また、本研究に様々な形で協力してくださった、ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院 Raymond T Chung 准教授、慶応義塾大学医学部（現杏林大学医学部）上村隆元講師及び、患者諸氏、更に、温かく支援してくれた家族、友人、知人の皆様方に深く感謝の意を表します。