

論文の内容の要旨

論文題目：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

氏名：森口尚史

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。