論　文　内　容　要　旨

Predictive value of the IFNL4 polymorphism on outcome of telaprevir, peginterferon, and ribavirin therapy for older patients with genotype 1b chronic hepatitis C

（高齢者 C 型慢性肝炎患者に対するテラプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法における IFNL4 遺伝子多型の影響）

Journal of Gastroenterology, 49(12):1548-1556, 2014.

主指導教員：茶山　一彰教授
（応用生命科学部門　消化器・代謝内科学）
副指導教員：田妻　進教授
（病院　総合診療医学）
副指導教員：C. Nelson Hayes 准教授
（応用生命科学部門　消化器・代謝内科学）

藤野　初江

（医歯薬保健学研究科　医歯薬学専攻）

【背景】C 型慢性肝炎は肝硬変、肝細胞癌へと進展する予後不良な疾患であり、最も有効な治療は抗ウイルス療法による C 型肝炎ウイルス（HCV）の排除である。しかし本邦の C 型慢性肝炎患者の約 70%はインターフェロン抵抗性である genotype1 型の HCV 感染であり、従来行われてきたペグインターフェロン+リバビリン（PegIFN/RBV）療法では genotype1 型の場合ウイルス排除率は 40%前後しか得られていなかった。近年、インターフェロンと作用が異なる直接作用型抗ウイルス薬が開発された。直接作用型抗ウイルス薬は、ウイルス複製・増殖過程に必須の蛋白に作用することで HCV の複製・増殖を阻害する薬剤であり、主なものに、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬、NS5B ポリメラーゼ阻害薬がある。本邦において最初に開発された NS3/4A プロテゼーゼ阻害薬であるテラプレビルは、PegIFN/RBV との併用により 2011 年から genotype1 型の C 型慢性肝炎患者に使用可能となり、ウイルス排除（SVR）が得られる例が著しく増加した。しかし治療に伴う副作用として貧血、皮疹、腎機能障害などが問題となり、高齢者における SVR 率および安全性についての検討が必要と考えられた。また、IL28B 遺伝子およびその周辺に存在する複数の遺伝子の一塩基多型（SNP）が C 型慢性肝炎に対するインターフェロンの治療効果に関連していることが報告され、治療前にこれら SNP を調べることで治療効果の予測が可能となった。さらに 2013 年に IFNλ4 タンパク質の合成を担っている新規の遺伝子変異が発見され、アフリカ系では既知の SNP と比べ HCV 自然排除や治療効果に強く関連すると報告されたが、本邦における IFNL4 別の SVR 率などは明らかではなかった。

【目的】非高齢者（65 歳以下）と高齢者（66 歳以上）でのテラプレビル+PegIFN/RBV 療法の治療成績・安全性の比較検討と、治療効果に関連する SNP として新たに発見された IFNL4 遺伝子多型の治療効果への影響について検討する。

【対象と方法】広島大学および関連施設（広島肝臓 study group）においてテラプレビル+PegIFN/RBV 療法を導入した genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者 313 例（65 歳以下 226 名、66 歳以上 87 名）を対象として、ウイルス排除率（SVR）、安全性、SVR に関与する因子について検討した。IFNL4 polymorphism ss469415590 はインベーダーアッセイで評価した。治療開始後 12 週間はテラプレビルと PegIFN/RBV の 3 剤を投与し、後半 12 週間は PegIFN/RBV のみを投与した。

【結果】高齢者では非高齢者と比べて体重が少ないこと、ヘモグロビン値が低いこと、血小板値が少ないことが特徴だった。また、テラプレビルを基準投与量の 2,250 mg/day ではなく、1,500 mg/day に減量して治療開始した症例は、高齢者では 67%であり、非高齢者の 38%と比較し多かった。高齢者の SVR 率は非高齢者と比べてわずかに低かった（69% vs 82%, p=0.043）。また、非高齢者・高齢者ともに初回治療・前治療再燃例では前治療無効例と比較し高い SVR 率が得られた。IFNλ4 の治療効果への影響についての検討では、IFNL4 メジャーアリル、初回治療・前治療再燃例で高い SVR 率が得られていた。IFNL4 メジャーアリルでは、治療開始 4 週後の血中 HCV 陰性化（rapid virological response：RVR）が得られた群および得られなかった群ともに高い SVR 率が得られていた。高齢者において、SVR に寄与する因子として多変量解析で RVR 有り（OR 36.601, p=0.002）および IFNL4 メジャーアリル（OR 19.502, p=0.009）が抽出され

た。
年齢別の副作用出現について検討したところ､非高齢者と比較し高齢者では血中ヘモグロビン値の低下、クレアチニン値の上昇の程度が大きく、このような副作用のため治療中止率が非高齢者より高かった。しかしテラプレビル初回投与量を 1,500 mg/day に減量することで SVR 率を低下させることなく、副作用の程度を軽減させることが可能であった。
【結論】IFNL4 遺伝子多型は、genotype 1 型の高齢者 C 型慢性肝炎患者に対するテラプレビル+PegIFN/RBV 療法の治療効果に関与することが見いだされた。高齢者では治療による副作用が高度に出現するが、テラプレビルの開始用量を減量することにより、治療効果に影響なく、副作用の出現を低下させることが可能であった。