

論文内容要旨

Effects of ITPA and IFNL4 polymorphism during simeprevir, peg-interferon, and ribavirin combination and sofosbuvir and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C

(C型慢性肝炎患者に対するシメプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法、ソホスブビル/リバビリン併用療法における ITPA,IFNL4 遺伝子多型の影響)

①Effects of *ITPA* polymorphism on decrease of hemoglobin during simeprevir, peg-interferon, and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C

(C型慢性肝炎患者に対するシメプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法における ITPA 遺伝子多型のヘモグロビン減少に与える影響)

Hepatology Research, 46(12): 1256-63, 2016.

②ITPA polymorphism effects on decrease of hemoglobin during sofosbuvir and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C

(C型慢性肝炎患者に対するソホスブビル/リバビリン併用療法における ITPA 遺伝子多型のヘモグロビン減少に与える影響)

Journal of Gastroenterology, 52(6): 746-53, 2017.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(医歯薬保健学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授

(広島大学病院 内視鏡医学)

副指導教員：田妻 進 教授

(広島大学病院 総合診療医学)

盛生 慶

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景・目的】直接作用型抗ウイルス薬（DAA）により C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス効果の安全性および有効性は向上した。C 型慢性肝炎の治療に関連する SNP として、IFNL4 遺伝子多型はインターフェロン（IFN）治療効果の予測因子になることが知られており、また ITPA 遺伝子多型はリバビリン（RBV）による貧血に関与することが知られている。今回、シメプレビル（SMV）+PegIFN/RBV およびソホスブビル（SOF）+RBV 療法中に生じる貧血および治療効果に対する ITPA および IFNL4 遺伝子多型の影響について検討した。

【対象と方法】SMV+PegIFN/RBV 療法の検討の対象は、2013 年 12 月から 2015 年 6 月の間に当院および関連施設において同治療が終了した genotype 1 型の C 型慢性肝炎患者 212 例。年齢中央値：65 歳（33-80 歳）、男性/女性：93/119 例。ITPA 遺伝子型（rs1127354 SNP）および IFNL4 遺伝子型（ss469415590 SNP）はそれぞれ CC/CA+AA：159/53 例、TT/TT / TT/ΔG+ΔG/ΔG:112/65 例。SOF+RBV 療法の検討の対象は、2015 年 6 月から 2016 年 2 月の間に当院および関連施設において同治療が終了した genotype 2 型の C 型慢性肝炎患者 244 例。年齢中央値：70 歳（32-90 歳）、男性/女性：115/129 例。ITPA 遺伝子型および IFNL4 遺伝子型はそれぞれ CC/CA+AA：190/54 例、TT/TT / TT/ΔG+ΔG/ΔG:179/55 例。ITPA 遺伝子型および IFNL4 遺伝子は Invader 法にて測定し、治療中に生じた貧血の程度、RBV の投与量およびウイルス排除率に及ぼす影響について検討した。

【結果】SMV+PegIFN/RBV 療法では、ITPA CC 群および CA+AA 群において、年齢、性別、前治療効果、IFNL4 遺伝子型の割合は同程度であった。ヘモグロビン（Hb）値は、治療前、ITPA CC 群および CA+AA 群でそれぞれ 13.7±1.7、14.0±1.5 g/dL と同程度であったが、治療開始早期より CC 群で CA+AA 群に比べ、より高度に低下し、治療開始後 2 週目以降は全ての時点において CC 群で有意に低値であった。また治療期間中の Hb 値が 10 g/dL あるいは 8.5 g/dL 未満になった割合は CC 群ではそれぞれ 55.7%、10.8%と、CA+AA 群の 26.4%、0%に比べ有意に多かった（ $p<0.05$ ）。CC 群では CA+AA 群に比べ RBV の減量を要するまでの期間が有意に短く、RBV の総投与量、予定投与量に対する実際の投与量の割合も有意に低かった。ウイルス排除率は全体で 69.2%(135/195)で、IFNL4 遺伝子別では TT/TT 群で 89.9%(89/99)と、TT/ΔG+ΔG/ΔG 群の 41.9%(26/62)に比べ有意に高く（ $p<0.001$ ）、ITPA 遺伝子別では CC 群で 65.8%(96/146)と、CA+AA 群の 79.6%(39/49)に比べ低い傾向を認めた（ $p=0.069$ ）。ウイルス排除に寄与する因子の多変量解析では、IFNL4 TT/TT および治療完遂が独立因子として抽出された。SOF+RBV 療法では、ITPA CC 群および CA+AA 群において、年齢、性別、IFNL4 遺伝子型の割合は同程度であった。Hb 値は、治療前、ITPA CC 群および CA+AA 群でそれぞれ 12.9±1.6、13.6±1.4 g/dL と同程度であったが、やはり治療開始後は CC 群で CA+AA 群に比べ、より高度に低下し、治療開始後 2 週目以降は全ての時点において CC 群で有意に低値であった。治療期間中の Hb 値が 12 g/dL あるいは 10 g/dL 未満になった割合は CC 群ではそれぞれ 78.7%、25.4%と、CA+AA 群の 38.3%、4.3%に比べ有意に多かった（ $p<0.001$ ）。CC 群では CA+AA 群に比べ RBV の減量を要するまでの期間が有意に短期間であり、RBV の総投与量、予定投与量に対する実際の投与量の割合も有意に低値であった。ウイルス排除率は全体で 94.7%(231/244)で、IFNL4 遺伝子別

では TT/TT 群で 95.0%(170/179)、TT/ Δ G+ Δ G/ Δ G 群で 94.5%(52/55)と同程度であり (p=0.900)、ITPA 遺伝子別では CC 群で 94.7%(180/190)、CA+AA 群で 94.4%(51/54)とやはり同程度であった(p=0.933)。SVR に寄与する因子の多変量解析では、体重が軽いこと、肝硬変でないことが有意な独立因子として抽出されたが、IFNL4 や ITPA は治療効果に関与していなかった。

【結論】 IFNL4 遺伝子多型は、SMV+PegIFN/RBV 療法の治療効果に大きく関与していたが、IFN 非使用の SOF+RBV 療法では、その影響は低くなった。一方 ITPA 遺伝子多型は、SMV+PegIFN/RBV および SOF+RBV 療法のいずれにおいても治療中の貧血の程度に関与しており、ITPA 遺伝子型の測定は、個々の症例における治療に伴う貧血の予測に有用と思われた。