

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 小林 智絵

### 学位論文題名

## C 型慢性肝炎患者におけるリバビリン単独投与による血球系の変化に関する研究

【背景と目的】C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染患者は全世界に 1 億 6 千万人と推定され、感染患者の 70~80%が慢性持続感染を引き起こし、肝硬変、肝細胞癌へと進展する。2011 年まで難治性とされる HCV ジェノタイプ 1b 高ウイルス量症例の標準治療はペグインターフェロン・リバビリン併用療法であり、治療導入例のウイルス学的著効率は約 50%であった。2009 年ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果と宿主の *IL28B* 遺伝子多型が関連することが報告された。翌 2010 年には併用療法中の貧血に関連する遺伝子多型として、*ITPA* 遺伝子多型が報告された。また 2011 年 *ITPA* 遺伝子多型と同様に、*DDRGK1* 遺伝子多型が二剤併用治療中の貧血に関連し、また血小板減少にも関連していると報告された。しかしながら二剤併用療法が標準治療である昨今、リバビリン単独投与中の血球系の変動と *ITPA* 遺伝子多型の関連についての報告はない。今回我々は 4 週間のリバビリン単独期間中の血球系の変動、*ITPA* 遺伝子多型、造血ホルモンとの関連性について検討したため、報告する。

【対象と方法】対象は当院で 4 週間リバビリン単独先行投与を行った慢性 C 型肝炎患者 30 名。リバビリン投与量は原則的に添付文書に記載された通り、体重に準じて決定した。(60kg 未満のとき 600mg/日、60kg 以上、80kg 未満のとき 800mg/日、80kg 以上の時 1000mg/日) 毎週採血にて末梢血、生化学、EPO、TPO 値を測定した。*ITPA* 遺伝子多型として rs11275354、*IL28B* 遺伝子多型として rs8099917 を TaqMan 法で測定した。

【結果】リバビリン単独投与中にヘモグロビン値中央値は有意に減少した (開始時 13.6 g/dl [10.5-16.6 g/dl]、4 週目 11.7 g/dl [9.4-14.9 g/dl],  $p<0.001$ )。血小板値は有意に増加した (開始時  $14.0 \times 10^4/\text{mm}^3$  [8.9-37.4  $\times 10^4/\text{mm}^3$ ]、4 週目  $15.8 \times 10^4/\text{mm}^3$  [10.2-40.6  $\times 10^4/\text{mm}^3$ ],  $p=0.003$ )。ALT 中央値、血中 HCV-RNA 量は有意に減少した。*ITPA* CC アレルの患者は 23 例、AC/AA アレルの患者は 7 例であった。リバビリン単独投与開始 2 週目、4 週目における、*ITPA* CC アレルの患者のヘモグロビン値は AC/AA アレルの患者と比較し、有意に低値を示した (治療開始 2 週目 12.2 g/dl [9.8-15.9 g/dl] vs 13.2 g/dl [12.4-15.1 g/dl],  $p=0.07$ 、治療開始 4 週目 11.1 g/dl [9.4-13.5 g/dl] vs 12.9 g/dl [12.5-14.9 g/dl],  $p=0.001$ )。血小板に関しては特に *ITPA* 遺伝子多型と有意な関連性を認めなかった。2 週目のヘモグロビン値と 2 週間の EPO 増加量 ( $r=-0.758, p=0.003$ )、4 週目のヘモグロビン値と 4 週目の EPO 増加量 ( $r=-0.622, p=0.004$ )には有意な相関を認めた。4 週間の血小板変化率は 4 週間の EPO 増加

量は有意ではなかったが、 $r=0.426$ ,  $p=0.056$  と相関する傾向が認められたが、TPO 濃度とは特に有意な相関関係は認めなかった。次に貧経過中にヘモグロビン減少量の中央値である 2.1g/dl 以上低下した時を貧血群とし、それ以外を非貧血群として血小板と造血ホルモンとの相関について検討した。

貧血群において全例 ( $n=15$ ) *ITPA* 遺伝子多型は CC アレルであったのに対して、非貧血群 ( $n=15$ ) では *ITPA* CC アレルは 8 例、AC/AA アレルは 7 例であった。貧血群では、血小板数は有意に増多したが ( $p=0.001$ )、非貧血群では特に変化しなかった。4 週間の血小板変化率と血清 EPO 濃度は貧血群においては  $r=0.88$ ,  $p=0.002$  と有意な相関関係を認めたと、非貧血群においては有意な関連性は認めなかった ( $r=0.39$ ,  $p=0.27$ )。

次に血小板の増加率を中央値の 1.05 で 2 群に分け、血小板増多に関連する因子について検討した。血小板増加群ではより若年である傾向を認めた ( $p=0.062$ )。さらに、貧血を認めない患者において血小板増多に寄与する因子について解析した結果、若年 (48 years-old [31-56 years-old] vs 61 years-old [54-71 years-old],  $p<0.001$ )、リバビリン投与開始時の血小板数が高い傾向を認めた ( $17.1 \times 10^4 / \text{mm}^3$  [9.1-37.1  $\times 10^4 / \text{mm}^3$ ] vs  $12.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$  [8.9-15.5  $\times 10^4 / \text{mm}^3$ ])。肝線維化に関しては、肝線維化に関して有意な因子ではなかった。

【考察】*ITPA* 欠損は、赤血球中に ITP が蓄積し、リバビリン三リン酸と競合することで溶血性貧血を防ぐと考えられ、*ITPA* 遺伝子多型がリバビリンによる貧血に関与していることはこれまでの提唱されてきた仮説を支持するものである。しかしながら、これまでの *ITPA* 遺伝子多型と治療による貧血との関連性は、ペグインターフェロン併用時の検討であり、リバビリン単独投与との関連性を示した報告はない。ペグインターフェロン併用の場合には、少なからずインターフェロンの骨髄抑制作用などの影響も受けているものと考えられ、リバビリンによる血球系の変化を検討するのに適切とはいえない。今回初めてリバビリンによる貧血と *ITPA* 遺伝子多型との関連性が示された。

今回の研究においてリバビリン単独投与期間中に相対的な血小板増多を認めた。ペグインターフェロン・リバビリン併用治療中に血小板は減少することはよく知られているが、そのほとんどはペグインターフェロンによる影響である。しかしインターフェロン・リバビリン併用療法はインターフェロン単独治療を比較し、血小板減少が軽度となるという報告があり、またアカゲザルにおけるリバビリン単独投与中の貧血、血小板増多、骨髄内の巨核球増多の報告からリバビリン単独投与にても血小板へ影響を示唆されることから、リバビリンがインターフェロンの血小板減少作用を緩和していると考えられる。これまでも、EPO 製剤投与後の相対的血小板増多や血小板機能活性化について報告されており、その機序として EPO と TPO の相同性があるため EPO が TPO と同様に機能していると考察されている。以上の結果より今回我々はリバビリン単独投与期間中における EPO と血小板の相関関係を認めたことから、リバビリン投与によって貧血が進行し、その結果内因性の EPO 産生が亢進し、血小板増多するものと推測した。

【結論】*ITPA* 遺伝子多型はリバビリン単独投与期間中の貧血と関連していた。リバビリン単独投与期間中に血小板増多が認められ、機序としてリバビリンによる貧血から内因性 EPO が分泌され、血小板増多に関与している可能性が示唆された。