

C型慢性肝炎合併血友病患者における肝炎ウイルスの genotype および 宿主の *IL-28B* 遺伝子多型とインターフェロン療法について

上 竹 慎一郎¹ 中 島 尚 登² 松 平 浩¹ 長 澤 薫 子²
小 林 英 史² 高 木 一 郎¹ 横 田 邦 信² 田 尻 久 雄¹

¹ 東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

² 東京慈恵会医科大学附属病院医療保険指導室

(受付 平成 24 年 4 月 9 日)

HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE AND HOST *IL-28B* GENETIC POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS COMPLICATED BY HEMOPHILIA AND THE RESULTS OF INTERFERON THERAPY

Shinichiro UETAKE¹, Hisato NAKAJIMA², Hiroshi MATSUDAIRA¹, Kaoko NAGASAWA²
Eiji KOBAYASHI², Ichiro TAKAGI¹, Kuninobu YOKOTA², Hisao TAJIRI¹

¹ Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine.

² Department of Medical Insurance Instruction, The Jikei University Hospital.

Characteristics of the hepatitis C virus genotype and the response to interferon therapy were compared between patients with chronic hepatitis C hemophilia and patients with chronic hepatitis C. The frequency of genotype 3a was higher and that of genotype 1b was lower in patients with chronic hepatitis C hemophilia than in patients with chronic hepatitis C. In addition, the frequency of a sustained virological response to treatment was lower in patients with chronic hepatitis C hemophilia and genotype 1b. Blood products of the same lot number had been used to treat brothers with chronic hepatitis C and hemophilia A, and analysis result of *IL-28B* genetic polymorphism was both MAJOR, but an interesting result was that the genotype differed between the brothers.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2012;127:141-9)

Key words: hepatitis C virus, genotype, interferon, *IL-28B* genetic polymorphism

I. 緒 言

血友病は、第Ⅷ因子異常症を血友病A、第Ⅸ因子異常症を血友病Bと呼ぶ、代表的な先天性凝固因子障害であり、いずれもX染色体連鎖劣性遺伝形式¹⁾をとる。発生率は、血友病Aは男子5,000～1万人に1人であり、血友病Bは血友病Aの約1/5と少なく、2008年度の患者数は、血友病A患者は約4,200人、血友病B患者は約900人²⁾である。

出血症状の重症度は、第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子活性に相関し、止血療法の主体は第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子製剤による補充療法である。

一方、C型肝炎ウイルス（以下HCV）の発見は1989年³⁾であり、輸血用・血液製剤用のHCV抗体検査が導入されるまでは、HCV感染が広がった。日本でのHCV感染者は150万人～200万人と推測されており、30歳以上の100人に1～3人がHCVに感染⁴⁾している。日本ではインターフェ

ロン（以下IFN）療法が効きにくいgenotype 1bのHCV感染が70～80%を占め、2aが10～15%、2bが約5%で、他のgenotypeはまれである。しかしながら、血友病患者ではgenotype 1aの感染が多いのが特徴である。これは血友病患者がHCVに罹患する原因となった血液製剤の輸入元である米国ではgenotype 1aの感染がもっとも多いことに由来⁵⁾⁶⁾する。

IFN治療効果のおもな予測因子として、ウイルス側の因子として、HCVのgenotype、ウイルス量、コア領域やNS5A領域のアミノ酸変異、等があげられる。また宿主側の因子として、年齢、性別、肝線維化や脂肪肝化の程度、インスリン抵抗性等のほか、IFN治療反応性に関連するヒト遺伝子の一塩基多型（SNPs）のゲノムワイド解析が行われるようになった。2009年に、19番染色体の*IL-28B*遺伝子周辺に治療無効に関連する複数のSNPsが、Tanakaら⁷⁾やGeら⁸⁾により発見され、この*IL-28B*遺伝子多型によりペグインターフェロン（以下PEG-IFN）とりバビリン（以下RBV）の併用療法の効果を80%の確率で予測できること⁷⁾⁹⁾や、HCVの自然排除に強く関与していること、が判明した。

今回我々は、IFN治療を行ったC型慢性肝炎（以下CH（C））合併の血友病患者を対象とし、HCVのgenotypeおよびIFN療法の治療成績を、過去のIFN治療を行ったCH（C）患者と対比した。さらに血友病A兄弟例の、IFN治療の反応性の宿主側の要因である、*IL-28B*遺伝子多型を解析したので報告する。

II. 対象と方法

1. IFN治療を行ったCH（C）合併の血友病患者の背景について

今回対象とした血友病患者5例の背景をTable 1に示す。Case1からCase3が血友病A、Case4とCase5が血友病Bである。5例ともHCVによる慢性肝炎であり、Human Immunodeficiency Virus（以下HIV）の感染は認められない。原因である血液製剤は、Case1とCase2が非加熱ヒト第VIII因子濃縮製剤である「Highcrio[®]」（国内血漿由来）、Case3は非加熱ヒト第VIII因子濃縮製剤である「Conco-

eight[®]」（輸入血漿由来）、Case4とCase5は、非加熱ヒト第IX因子濃縮製剤である「PPSB-Nichiyaku[®]」（輸入血漿由来）であった。また、今回対象の血友病5症例とも、感染源と考えられる非加熱血液製剤は、加熱製剤への変更時までは、問診上同一の製剤を継続して使用していた。ほかに1回目のIFN投与時の年齢とHCVのserotypeとgenotypeを示す。

2. 比較対象としたIFN治療を行ったCH（C）患者の背景

IFN治療を行ったCH（C）合併の血友病患者と対比するため、東京慈恵会医科大学附属病院消化器・肝臓内科で、血液疾患の合併を認めない、IFN治療をうけたCH（C）患者564名を無作為に抽出し、使用したIFNはIFN α 2a、IFN α 2bまたはIFN β と異なるが、両者の初回のIFN単独療法として、治療成績を比較検討した。対象患者の背景をTable 2に示す。対象は、IFNの6ヵ月投与が健康保険上認められた1993年から1997年までの5年間にIFN α 2aまたは2b製剤の単独投与で6ヵ月間治療を行った男性409名、女性155名である。平均年齢は48 \pm 11歳であり、初回治療前の、肝線維化の指標となる血小板（以下PLT）の平均値は18.8 \pm 5.8 \times 10⁴/mm³と基準値内であった。CH（C）の感染したHCVのserotypeは、group 1が71.9%、group 2が27.1%と、日本の分布⁵⁾⁶⁾と一致した。

3. CH（C）合併血友病患者へのIFN療法の詳細

CH（C）を合併した血友病患者へのIFN療法の内容をTable 3に示す。Case1と2に対しては、2000年3月より、初回のIFN β を第1週目は1日600万単位で7日間、その後3週間は1日300万単位で計4週間投与を行った。しかしながら、治療中HCV RNAが陰性化するも治療終了後24週以内にHCV RNAが陽性化するtransient virological response（TVR）となったため、2回目の治療として、PEG-IFN α 2bを週60 μ gとRBVを1日600mgの量で、Case1は2005年9月から48週間、Case2は2006年5月から56週間の治療を行った。Case3は、2000年4月に、初回IFN β を第1週目は1日600万単位で7日間、その後2週目は1日300万単位で7日間投与を行ったが、ネフローゼ状態を合併し中止となり、その後2001年3月より、IFN α 2aを1

Table 1. Background of hemophilia patients complicated with chronic hepatitis C treated with IFN

Case	Sex	Hemophilia	Given blood products	PLT of 1 st IFN	Age of 1 st IFN	HCV serotype	HCV genotype	HIV infection
1	Male	A	Higheryo ^{®*}	$15.1 \times 10^4 / \text{mm}^3$	51	1	1b	No
2	Male	A	Higheryo ^{®*}	$13.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$	44	Other	3a	No
3	Male	A	Conco-eight ^{®**}	$25.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$	31	Other	3a	No
4	Male	B	PPSB-Nichiyaku ^{®**}	$16.6 \times 10^4 / \text{mm}^3$	29	1	1b	No
5	Male	B	PPSB-Nichiyaku ^{®**}	$25.7 \times 10^4 / \text{mm}^3$	43	2	2a	No

* Domestic plasma origin
** Import plasma origin

Table 2. Background of chronic hepatitis C patient treated with 1st IFN

Item	Data
Case	564 cases
Male	409 cases
Female	155 cases
Year	48 ± 11 years
HCV serotype 1 (%)	71.90%
HCV serotype 2 (%)	27.10%
Previous blood transfusion	34.00%
Platelet before IFN therapy	$18.8 \pm 5.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$
Following month	48.1 ± 11.0 months

Table 3. The details of IFN therapy to hemophilia patients complicated with chronic hepatitis C

Case	Hemophilia	HCV genotype	HCV contents	1 st IFN	2 nd IFN
1	A	1b	High	IFN β (4weeks) (Mar/2000)	PEG-IFN α 2b+ RBV (48weeks) (Sep/2005)
2	A	3a	High	IFN β (4weeks) (Mar/2000)	PEG-IFN α 2b+ RBV (56weeks) (Mar/2006)
3	A	3a	High	IFN β (2weeks) (Apr/2000)	IFN α 2a (24weeks) (Mar/2001)
4	B	1b	High	PEG-IFN α 2+RBV (48weeks) (Apr/2006)	-
5	B	2a	Low	IFN α 2a (14weeks) (Oct/2005)	-

回600万単位で、2週間連日投与後隔日投与で計24週間投与を行った。Case 4は、2006年4月から、PEG-IFN α 2bを週100 μ gとRBVを1日800 mgの量で48週間投与を行った。Case 5は、genotypeが2aで低ウイルス量のため、2005年10月から、IFN α 2aを1回600万単位隔日で24週間投与を予定したが、14週目で消化管出血を合併し中止となった。これら血友病患者のうち、初回治療がIFN単独療法であったのは、Case 4以外の4例で、うち3例はIFN β の短期間の投与であった。今回は、対象が血友病という発生頻度が少ない疾患でIFN療法を行った症例数が5例のみのため、有意差検定は困難と判断し、自験例および報告例との対比にとどめる。

4. HCV RNA量の測定について

HCVウイルス量は、当初は、amplicor・original法で測定されたが、2004年7月よりamplicor・high-range法に、2008年1月よりTaqMan法に変更された。また、amplicor法では100 KIU/ml以上、TaqMan法では5.0 LogIU/ml以上を高ウイルス量、それ以下を低ウイルス量とした。なお、症例の経過図では、ウイルス量の測定値が大幅に異なるため、ウイルス量をTaqMan法に換算して図示した。

5. IL-28B 遺伝子多型の解析について

IL-28B 遺伝子多型の解析にあたっては、院内のヒト遺伝子倫理指針にもとづき同意書を作成し、同意を得た。また、EDTA-2Na加で採血後、DNAを抽出しPCRで増幅後、インベーター反応で判定した。

6. IFN治療を行ったCH (C) 合併の血友病患者への説明と同意

今回検討したIFN治療を行ったCH (C) 合併の血友病患者の検討は、「ヘルシンキ宣言」および院内の倫理規定に合致している。また、個人情報保護を保護し遺伝子解析を含めて研究対象とすることに同意を得た。

III. 結 果

1. IFN治療を行ったCH (C) 合併の血友病患者におけるHCVgenotypeについて

比較対象の、IFN初回治療CH (C) 患者のgenotypeは、Table 4に示すように、genotype 1bが

71.9%、2aが18.7%、2bが8.5%であり、他のgenotypeは認められなかった。一方CH (C) 合併血友病患者では、症例数は少ないがgenotype 1bが2例で40%、2aが1例で20%、3aが2例で40%と、CH (C) のgenotype 1bが71.9%、2aが18.7%、3aが0.0%とは異なる頻度であった。

2. IFN治療を行ったCH (C) 合併血友病患者の治療成績

IFN治療を行ったCH (C) を合併する血友病患者5例の治療成績をTable 5に示す。初回治療では、genotype 2aで低ウイルス量であるCase 5のみが、治療中HCV-RNAが陰性化し治療終了24週間HCV RNAが持続陰性を示すsustained virological response (SVR) を示した。Case 1, 2, 3に、2回目の治療が行われた。その結果、genotype 3aで高ウイルス量のCase 2, 3は、2回目の治療でSVRとなったが、Case 1は投与終了後3ヵ月で陰性であったHCV-RNAが陽性化し、TVRとなった。Case 1はその後発癌抑制を目的としてPEG-IFN α 2aを、1回90 μ gで週に1回の長期少量投与を行っている。また、Case 4の初回治療の結果は、治療中HCV RNAの陰性化が得られないnon-virological response (NVR) であり、2回目の治療は行われていない。

3. HCV genotype別の初回IFN療法の治療成績

HCV genotype別の初回のIFN治療成績をTable 4に示す。CH (C) 全体でのSVR率は35.8% (20

Table 4. Comparison of HCV genotype distribution and sustained virological response (SVR) rate after 1st IFN therapy

	CH(C) : 564 cases		Hemophillia + CH(C) : 5 cases	
	Genotype	SVR	Genotype	SVR
Genotype 1a	-	-	-	-
Genotype 1b	71.90%	22.0% (54/246)	40.00%	0.0% (0/2)
Genotype 2a	18.70%	76.6% (49/69)	20.00%	100% (1/1)
Genotype 2b	8.50%	58.6% (17/29)	-	-
Genotype 3a	-	-	40.00%	0.0% (0/2)
Genotype 3b	-	-	-	-

例/564例)であり, CH (C) を合併する血友病患者のSVR率は, 症例数は少ないが20.0% (1例/5例)であった. また genotype別の治療成績では, genotype 1bのSVR率はCH (C) で22.0% (54例/246例)であるが, CH (C) 合併血友病患者で0.0% (0例/2例)であった. 一方, genotype 2aのSVR率はCH (C) で76.6% (49例/64例)であるがCH (C) 合併血友病患者で100% (1例/1例)であった.

4. CH (C) 合併の血友病A兄弟例におけるIL28B遺伝子多型を含めたIFN療法の反応性について

IFN療法を行ったCH (C) 合併血友病Aの,

Case 1と2は兄弟例であり, HCVに感染したと想定される時期は, 二人とも国内血漿由来の非加熱ヒト第Ⅷ因子濃縮製剤である「Highcrio[®]」を使用していた. しかしながら, 関節内出血の増悪時等で受診時には, その時の院内の在庫の, 外国製を含めた血液製剤が使用されていた. この兄弟例について, HCV genotypeとIL-28B遺伝子多型を含めたIFN療法の反応性を検討した. Table 6に示すように, 初回のIFN投与時の年齢は, Case 1の兄は51歳, Case 2の弟は44歳であった. 二人ともHIV感染は認めていない. HCVのgenotypeは, 兄が1b, 弟は3aと異なる型であり, HCV量は二人とも高ウイルス量であった. 初回IFN療法直前で

Table 5. Result of IFN therapy about hemophilia patients complicated with chronic hepatitis C

Case	Hemophilia	Age of 1 st IFN	HCV genotype	HCV contents	1 st IFN therapy	2 nd IFN therapy	3 rd IFN therapy
1	A	51	1b	High	TVR	TVR	Under treatment
2	A	44	3a	High	TVR	SVR	-
3	A	31	3a	High	Side effect	SVR	-
4	B	29	1b	High	NVR	-	-
5	B	43	2a	Low	SVR	-	-

Table 6. IFN reactivity of hemophilia A brothers complicated with chronic hepatitis C

		Case 1 : Older	Case 2 : Younger
Age of 1 st IFN therapy		51	44
Sex		Male	Male
Given blood products		Highcryo [®] *	Highcryo [®] *
HIV infection		No	No
HCV	genotype	1b	3a
	contents	High titer	High titer
	AST / ALT	29 / 31 IU/L	42 / 65 IU/L
before 1 st IFN	Platelet	15.1 × 10 ⁴ /mm ³	13.0 × 10 ⁴ /mm ³
	HCV RNA	850 kIU/ml (original)	850 kIU/ml (original)
	1 st IFN therapy Response	IFN-β (4 weeks) TVR	IFN-β (4 weeks) TVR
before 2 nd IFN	AST/ALT	33 / 28 IU/L	58 / 82 IU/L
	Platelet	13.2 × 10 ⁴ /mm ³	13.9 × 10 ⁴ /mm ³
	HCV RNA	5000 kIU/ml (high-range)	5100 kIU/ml (high-range)
2 nd IFN therapy Response		PEG-IFN α 2b+RBV (48 weeks) TVR	PEG-IFN α 2b+RBV (56 weeks) SVR

* Domestic plasma origin

は、兄がAST 29 IU/L, ALT 37 IU/L, PLT $15.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ であり、弟は、AST 42 IU/L, ALT 65 IU/L, PLT $13.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。HCVウイルス量は、amplicor・original法で二人とも850 kIU/ml以上と高ウイルス量であった。当時IFN α は、連日から隔日の筋肉内注射であり、筋肉内出血を避けるために、静脈内注射のIFN β を使用した。当時の標準的投与量の、第1週目は1日60万単位で7日間、その後3週間は1日30万単位で計4週間投与を行なった。二人とも投与終了時には、HCVは定性試験で陰性化したが、投与終了後2～3ヵ月で再燃しTVRの判定であった。その5年後に二回目の治療へ進んだ。二回目のIFN療法直前では、兄がAST 33 IU/L, ALT 28 IU/L, PLT $13.2 \times 10^4/$

mm^3 であり、弟は、AST 58 IU/L, ALT 82 IU/L, PLT $13.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。HCVウイルス量は、amplicor・high-range法で二人とも5000 kIU/ml以上と高ウイルス量であった。そのため、PEG-IFN α 2bを週60 μg とRBVを1日600 mgの量で治療を開始した。二人ともHCV RNAの陰性化は20週目前後のため、72週間投与を予定したが、兄は皮膚症状強く48週間で、弟は倦怠感強く56週間の治療で終了とした。結果は、兄は終了後3ヵ月で再燃しTVRであったが、弟はHCV RNAの持続陰性が続き、SVRとなった。Fig. 1に兄の治療経過を示す。経過図最下段のHCVRNA量は、2回の治療ともに一時的にHCVRNAは陰性となるがすぐに陽転化し、治療効果はTVRであった。兄は、

Table 7. *IL-28B* gene seasonal polymorphism of hemophilia A brothers complicated with chronic hepatitis C

Genetic polymorphism	Case 1 : Older		Case 2 : Younger	
	Results	Nucleotide sequence	Results	Nucleotide sequence
rs8099917	MAJOR	T / T	MAJOR	T / T
rs8103142	MAJOR	A / A	MAJOR	A / A
rs11881222	MAJOR	T / T	MAJOR	T / T

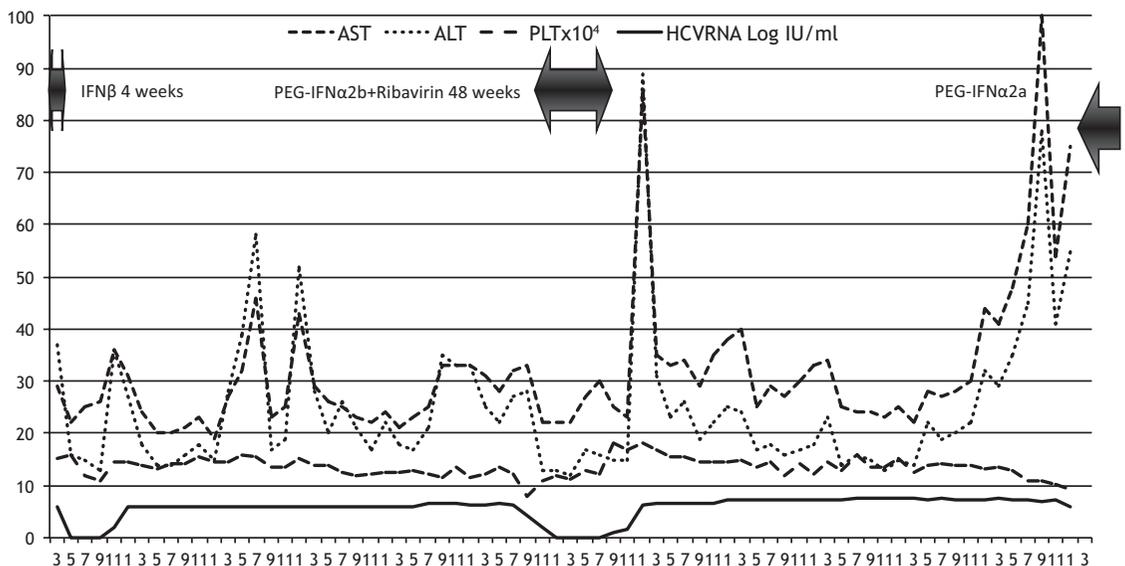


Fig. 1 Clinical course of hemophilia A older Case complicated with chronic hepatitis C. Given blood product was Highcryo[®]. Quantity of HCV RNA was exchanged to TaqMan method. Genotype of infected hepatitis C virus was 1b, and host *IL-28B* genetic polymorphism was MAJOR.

2回目投与終了後約5年後に、発癌抑制を目的として、PEG-IFN α 2aを1回90 μ gで2週間に1回皮下注射を行っている。その結果、transaminaseおよびHCVRNA量の低下を認めている。

兄弟例のIFN治療結果に対する宿主側の要因として、IL-28B遺伝子の遺伝子多型の解析を行った。その結果をTable 7に示す。IL-28B遺伝子のrs8099917領域の配列は、兄が「T/T」で弟も「T/T」のメジャーホモ接合体（以下MAJOR）、rs11881222領域の配列は兄が「A/A」で弟も「A/A」のMAJOR、rs8103142領域の配列は兄が「T/T」で弟も「T/T」のMAJORであった。HCV側の要因としては、前述のとおり、兄弟とも高ウイルス量であったがgenotypeは兄が1b、弟が3aであった。

IV. 考 案

今回我々は、使用した血液製剤によりHCVに感染してCH (C) を合併し、その後IFN治療を行った、症例数が少なく難病である血友病患者を対象とし、過去にIFN治療をうけたCH (C) 患者を無作為に抽出し、HCVのgenotypeと単独療法としてのIFN治療成績を比較検討した。

血友病患者へのHCV感染の原因は、おもに濃縮第VIII因子製剤と濃縮第IX因子製剤と考えられている。血友病患者に1970年頃まで使用されていたクリオ製剤は、1～2名のドナーから採取した新鮮血漿を凍結・融解によって得られた血液凝固第VIII因子を含む沈殿物から作られる。日本では1970年代に入り、多数のドナーからの血漿を混合したプール血漿を高度に精製し血液凝固因子を取り出す濃縮製剤を製造し、その材料の血漿は主に米国から多く輸入され、また同様の方法で国内血漿由来の製剤も製造された。

今回HCVの感染源と考えられる濃縮製剤は、血友病AであるCase1とCase2の兄弟例に投与されていたのは国内血漿由来、Case3に投与されていたのは輸入血漿由来、血友病BであるCase4とCase5には国内血漿由来であった。当時の血液製剤が、HCVにどの程度汚染されていたかは不明であるが、今回の5症例に関しては、ごくまれな緊急時以外は同一の製剤を継続して自己注射して

おり、国内血漿由来・輸入血漿由来問わず感染源となったと思われる。

血友病患者に感染したHCVのgenotypeの分布は、ドナー人口におけるHCV genotypeの分布を反映している⁵⁾との報告がある。わが国の血友病患者では、日本人で通常の70%を占めるgenotype 1bは30%程度にとどまり、1aは23%、3aは30%、混合型といった日本では稀なgenotype⁶⁾が目立つ。これは血友病患者がHCVに罹患する原因となった血液製剤の輸入元である米国ではgenotype 1aがもっとも多い事に由来^{5) 6)}するとされている。日本では、CH (C) 合併血友病患者のgenotypeは、HIV陽性患者でgenotype 1a: 33%、3a: 21%、1b: 18%、2a: 11%、2b: 11%、4: 7%、HIV陰性患者でgenotype 1b: 37%、1a: 25%、3a: 17%、2b: 12%、2a: 5%、4: 3%、1a+2b: 2%であり、米国型のgenotype 1aが多く、また中近東に多いgenotype 4もみられ、これらが輸入濃縮製剤の特徴であり、genotype 1と4はIFNが効きにくい¹⁰⁾、としている。このデータからは、濃縮製剤は、多人数より集めたプール血漿より精製されるが、複数のgenotypeの感染は、HIV陰性患者で2%しか認められていない。

今回の検討では、国内血漿由来の投与例がgenotype 1bと3aのHCVに感染し、また輸入血漿由来の投与例がgenotype 1bと2aのHCVに感染した。国内血漿由来でありながら、対象の、および一般国民でのCH (C) のgenotypeの頻度と異なり、血友病患者の従来^{5) 6)}の報告に一致した。今回、日本では感染の頻度が少ないgenotype 3aが認められた要因の一つとしては、回数は少ないが、出血症状の悪化時に救急部を受診し、投与を受けた輸入血液製剤からgenotype 3aのHCVに感染した可能性が挙げられる。また、輸入血漿由来の投与をうけたCase3は、感染したHCVがgenotype 3aであり、IFN治療でSVRが得られた。

今回の検討では、IFN α 2a、IFN α 2bまたはIFN β のいずれかのIFN単独療法という点から比較すると、CH (C) 全体でのSVR率は35.8%であり、CH (C) を合併する血友病患者のSVR率は、20.0%と低かった。またgenotype別の治療成績では、genotype 1bのSVR率はCH (C) で22.0%であるがCH (C) 合併血友病患者で0.0%、genotype

2aのSVR率はCH (C) で76.6%であるがCH (C) 合併血友病患者で100%であった。しかしながら血友病という患者数の絶対数が少ない疾患のため、今回有意差検定を行うには症例数的に無理があり、結果の対比に留めた。従来報告では、血友病にHCVとHIVが重感染した場合は、HCV単独感染に比べて進行が早く¹¹⁾¹²⁾、またIFN単独での治療効果が低い¹³⁾と報告されている。しかしながら、血友病にHCV単独感染の場合は肝硬変までの進行は、血友病を認めないHCV感染と差が無く¹⁴⁾、IFNの治療成績も同等¹⁵⁾¹⁶⁾である報告がされている。

IFN治療の反応性のホスト側の要因である、*IL-28B* 遺伝子のrs8099917領域の配列は、兄弟ともに「T/T」のMAJOR, rs11881222領域の配列は兄弟ともに「A/A」のMAJOR, rs8103142領域の配列は兄弟ともに「T/T」のMAJORであった。*IL-28B* 遺伝子多型が、MAJORの場合治療効果が高く、ヘテロ接合体又はマイナーホモ接合体の場合は治療効果が低く、約80%の確率で治療効果の予測が可能⁷⁾⁹⁾とされている。つまり、*IL28B*の遺伝子rs8099917がTTで、ウイルス側のISDRがMutant (≥2), Core aa70がWildの症例は、IFN + RBV併用療法での治療効果が高い。残念ながら今回は、ウイルス側の要因として、ISDRおよびCore aa70は検討できなかった。兄はIFN治療で2回とも再燃しTVRであったが、弟では1回目は再燃したが2回目でSVRとなった。この治療結果は、兄弟間ではホスト側の因子としては*IL-28B* 遺伝子多型の解析結果が共にMAJORであったことより、ウイルス側の因子として、genotypeの違うHCVの感染が要因の1つと思われた。

以上より、頻度の少ないgenotypeが認められた事より、CH (C) 合併血友病患者にIFN治療を行う場合は、HCVのserotypeのみではなく、健康保険適応外ではあるがHCVのgenotypeも解析するべきだと思われる。さらにIFN治療の反応性のホスト側の要因である、*IL-28B* 遺伝子の解析も治療成績の解析に必要と思われた。

V. 結 語

今回のCH (C) 合併血友病患者では、対象のCH (C) 患者に比べ、genotype 3aの頻度が高く、genotype 1bが低かった。また、genotype別治療成績は、genotype 1bのSVRが低かった。血友病Aの兄弟例では、兄弟とも初回、2回目の治療内容は同じであったが治療成績が異なった。その理由としては、ホスト側の因子である*IL-28B* 遺伝子多型はともにMAJORであったが、兄弟共に同一のロットナンバーの血液製剤を使用していたにもかかわらず、ウイルス側の因子として感染したHCVのgenotypeが異なったことが要因のひとつと考えられた。

文 献

- 1) 嶋 緑倫, 吉田 帝. 血友病. 金澤一郎, 北原光夫, 山口 徹, 小俣政男 編. 内科学. 東京:医学書院;2006. p.2028-30.
- 2) 三室 淳. 血友病. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 編. 今日の治療指針 2011版. 東京:医学書院;2011.p.613.
- 3) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
- 4) 独立行政法人国立国際医療研究センター肝炎情報センター [Internet]. C型肝炎およびC型肝炎ウイルスとは. http://www.ncgm.go.jp/center/forpatient_hcv.html. [accessed 2012-05-11]
- 5) Jarvis LM, Ludlam CA, Ellender JA, Nemes L, Field SP, Song E, et al. Investigation of the relative infectivity and pathogenicity of different hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs. *Blood* 1996; 87: 3007-11.
- 6) 小池和彦. HIV・HCV重複感染症の臨床経過. HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン2005年版. 「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班編. 東京:厚生労働省; 2005. p. 16-21.
- 7) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-9.
- 8) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in *IL28B* predictis hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*

- 2009; 461: 399-401.
- 9) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, et al. The rs8099917 Polymorphism, When Determined by a SuiTable Genotyping Method, Is a Better Predictor for Response to Pegylated Alpha Interferon/Ribavirin Therapy in Japanese Patients than Other Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Interleukin-28B. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1853-60.
 - 10) 花房秀次. 血友病医療における今後の展開 [Internet]. 東京: 日本赤十字社血漿分画センター; 2005. <http://www.pfc.jrc.or.jp/crossheart/pdf/step-05pdf>. [accessed 2012-03-26]
 - 11) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
 - 12) Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003; 52: 1035-40.
 - 13) Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Yokozaki S, Toyoda H, et al. Poor response to interferon treatment for chronic hepatitis C human immunodeficiency virus-infected haemophiliacs. *Haemophilia* 2000; 6: 677-81.
 - 14) Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Capra F, de Maria E, Pattacini C, et al. The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV-negative Italian patients with hereditary bleeding disorders. *Blood* 2001; 98: 1836-41.
 - 15) Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2006; 12: 473-8.
 - 16) Franchini M, Nicolini N, Capra F. Treatment of hepatitis C in hemophiliacs. *Am J Hematol* 2006; 81: 696-702.