

肝線維化糖鎖抗原マーカー(WFA+-M2BP)の非侵襲的肝線維化診断法との乖離例の検討  
是永匡紹 国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター・肝疾患研修室長

研究要旨：産業技術総合研究所の糖鎖医工学センターで開発された新規肝線維化マーカー(WFA+-M2BP)と、非侵襲的線維化診断法である ARFI (VTQ:m/s)・FibroScan(kPa)と同等の診断能力がある一方で、乖離例も存在する。  
WFA+-M2BP の今後の臨床応用を考え、乖離する症例を検索したところ C 型慢性肝疾患の女性、特に高齢者で高値になることが明らかになった。また、IFN 投与中は一過性に上昇し、徐々に低下することも確認された。一方、非ウイルス肝疾患の伴う肝硬変例では、その値は HCV 関連肝硬変よりも低く、cut off 値を新規に作成する必要性が確認されたため、非アルコール性脂肪肝疾患の線維化診断のため、各施設より組織を集め 3 人の病理医と共に組織検討会を開催した。また非ウイルス肝炎発癌に伴う新規糖鎖抗原腫瘍マーカーの開発のため、線維化を伴わない肝細胞癌組織 35 症例を集め、解析中である。

研究協力者

杉山真也 国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター・上級研究員

山田剛太郎 川崎医科大学附属川崎病院・総合内科学 2・特任教授  
鹿毛政義 久留米大学・病理学・教授

A. 研究目的

本邦には約 300 万人の B・C 型肝炎患者が存在し、年間約 3 万人が肝癌で死亡している。肝線維化の進行につれ肝硬変を経て肝癌に増加するため、肝線維化を知ることは临床上重要であるが生検に頼らざるを得ない点が临床上大きな隘路となっている。

われわれは、産業技術総合研究所の糖鎖医工学センターと共同研究することで、C 型慢性肝疾患における肝線維化マーカー(WFA+-M2BP)を報告してきた (Kuno A, et al Science

Reports 2013)。更なる検討にて、FibroScan、ARFI といった非侵襲的な肝線維化測定法と同等な識別能があることも確認され、高価な超音波装置を用いることなく、肝線維化進展例を抽出できることが明らかになる一方で、乖離例が存在する。臨床応用を勧めるうえで、どの様な症例に注意すべきかを明らかにする目的で以下の検討を行った。

B. 研究方法

検討: 2013 年 2 月～2013 年 10 月までに当院で腹部超音波検査時に FibroScan、VTQ を同時測定された 236 例の WFA+-M2BP の測定を行いその値別に 1 未満、3 以上に分類し FibroScan、VTQ、一部は Fib4 index との乖離例を解析した。

C. 研究結果

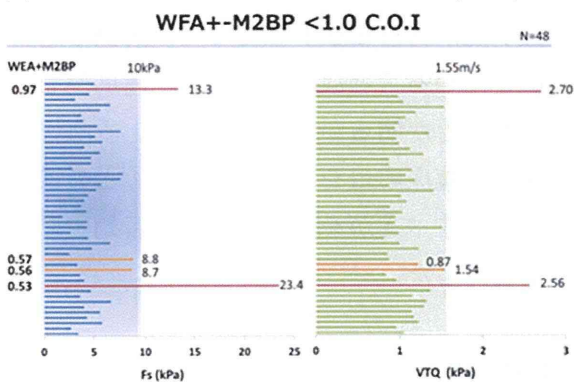
(1) Fib4 index との検討

$$\text{FIB-4 index} = (\text{年齢} \times \text{AST}) / (\text{血小板数} \times \text{ALT})$$

の平方根) (3.25 以上が severe fibrosis とされる) は欧米を中心に有効であると報告される一方で、年齢と血小板が利用されており、高齢者や門脈圧亢進を伴わない血小板低下例では線維化進展と診断されやすいと考えられる。WFA+-M2BP<2C.O.I 未満、Fib-43.25 以上と診断された 8 例では、VTQ, Fibroscan いずれも、高度線維化進展とは診断されず、Fib4 index は 75 歳以上・血小板 15 万未満では、overestimate しやすく、HCV 陽性者が高齢者に多い本邦では十分な注意が必要である。(下表)

Pt	Sex	Age	AST	ALT	PLT	Fib-4	M2BP	Vs	Fibroscan
1	F	75	22	16	11.2	3.683036	0.77	1.07	7.8
2	F	84	26	15	13.6	4.14637	0.94	1.21	6.6
3	M	74	27	25	10.9	3.666055	1.10	0.89	5.1
4	F	69	48	26	16.1	4.024389	1.13	1.08	2.8
5	M	82	38	22	14.9	4.458614	1.37	1.47	6.8
6	M	87	36	33	14.2	3.839516	1.78	1.24	4.6
7	F	60	50	59	11.2	3.487203	1.80	1.26	8.8
8	F	76	37	35	14.6	3.25558	1.46	1.14	6.1

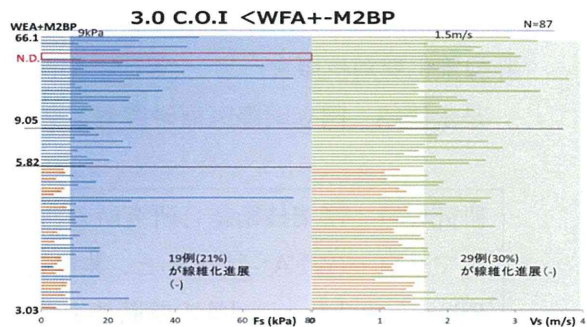
(2) WFA+-M2BP< 1 C.O.I での検討(下図)



上記の様に 2 例(4%)で WFA+-M2BP 低値に関わらず、FibroScan・VTQ で高値を示した。(下表)

Gender	Age	M2BP	Fib4	Kpa	VTQ平均	CAP	HCC	DM
F	65	0.53	7.889723	23.4	2.56	214	有	無
M	69	0.97	1.564566	13.3	2.70	281	無	有

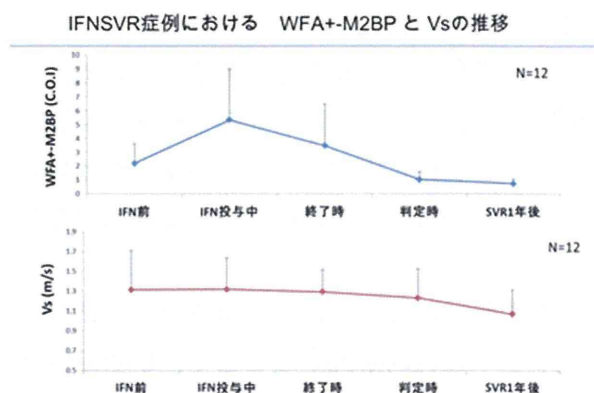
(3) WFA+-M2BP>3 C.O.I での検討(下図)



Fibroscan で 20%、VTQ で 30%高度線維化進展と診断されない症例が存在した。特に肝硬変と診断される COI>4 であって非線維化進展とされた 9 例は全員女性であった。(下表)

Gender	Age	M2BP	Fib4	Kpa	VTQ平均	CAP	HCC	DM
F	75	3.03	2.3134	4.6	1.08	195	無	無
F	86	3.06	5.57858	8.1	1.46	252	無	無
F	76	3.16	4.20473	7.3	1.48	227	無	無
F	42	3.26	2.84088	6	1.39	119	無	無
F	55	3.32	3.13703	7.6	1.49	185	無	無
M	51	3.48	3.09295	7.8	1.51	205	無	無
F	60	3.49	1.77428	9	0.93	257	無	無
F	77	3.6	2.80055	4.4	1.05	228	無	無
F	64	3.6	3.32839	6.8	1.2	212	無	無
M	75	3.66	2.51185	3.7	1.17	168	無	無
F	92	3.72	6.97087	4.9	1.2	180	無	無
M	64	3.78	2.82517	6	1.35	200	無	無
F	85	4.03	6.10303	4	1.27	193	無	無
F	69	4.3	5.5983	4.9	1.21	139	無	無
F	78	4.38	2.35612	9	1.2	172	無	無
F	68	4.87	4.17216	7.7	1.42	186	無	無
F	70	5.04	1.849	3.8	1.04	168	無	無
F	63	5.3	4.7121	7	1.29	230	無	無
F	85	5.72	6.57388	4.5	1.11	203	無	無
F	46	5.78	2.0612	6.9	1.3	199	無	無
	55	4.029	3.74022	6.2	1.2575	195.9		

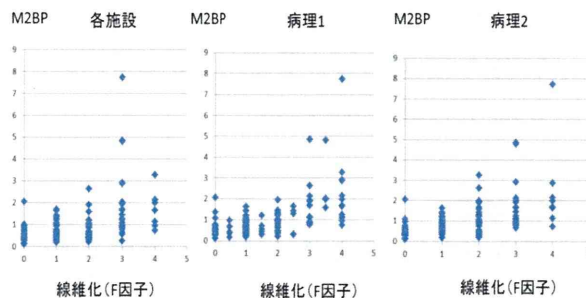
(4) IFN 投与中の WFA+-M2BP



IFN 投与は VTQ に影響を受けないも、WFA+-M2BP は、IFN 導入により一過性に上昇する。

#### (5) 多施設で集めた NASH 組織の再検討

多施設で NASH と診断された組織を 230 検体集め、3 人の病理に判定して頂いたところ、約 20% が NAFLD/NASH と診断できず、3 人の病理に一致率も 30% であった。



病理医の診断により、その線維化診断異なり、予後解析にも影響を与えかねないと考え、再度病理医と臨床医により解析を行い、NASH 線維化進展と WFA +M2BP の解析を進めた。

#### D. 考察

本研究で見つけられた新規糖鎖抗原線維化マーカーである WFA+M2BP は採血検査であり、「非侵襲的」とは言えないが、20ul の血清で測定可能であり、高価な腹部超音波装置を購入しなくても肝発癌予測ができること、FibroScan の測定に影響を与える肥満・肝萎縮症例にも測定できることも利点である。

本邦の C 型慢性肝疾患症例の多くは高齢者であり、今回の検討では、Fib4 index を用いての高齢者での解析には十分な注意が必要であり、WFA+M2BP が 1(COI)未満であれば、非線維化進展と診断して良いと考えられる。一方で、同じ高齢者でも WFA+M2BP が 4(COI)以上であっても女性では非線維化進展例が含まれ、特に 3~5COI の高齢・女性の線維化診断には、十分な検討が必要である。

一方で、HCV 以外での WFA+M2BP 値についても検討が必要なため、NAFLD/NASH の検体を厳格に診断し、HCV での cut off 値より低値であることが確認された。非ウイルス肝炎例

での線維化診断・肝発癌予測には更なる新規糖鎖抗原マーカー、特に AFP/PIVKII よりも鋭敏な腫瘍マーカー開発が必要である。

#### E. 結論

WFA+M2BP 低値であれば、高度線維化進展例は殆ど含まれないが、高齢女性の 3~5COI は overestimate する可能性があり、その診断には注意を要する

WFA+M2BP は IFN 投与中高値となり、また非 HCV 症例では低値なり、疾患別の cut off が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Kuno A, Togayachi A, Gotoh M, Narimatsu H, Korenaga M, Mizokami M, Nishie A, Aishima S, Maehara Y. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA+M2BP), for assessing liver fibrosis. *J Gastroenterol.* 2014 Mar; In press.
- 2) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New Susceptibility and Resistance HLA-DP Alleles to

- HBV-Related Diseases Identified by a Trans-Ethnic Association Study in Asia. PLoS One. 2014 Feb; 9(2):e86449.
- 3) Ocho M, Togayachi A, Iio E, Kaji H, Kuno A, Sogabe M, **Korenaga M**, Gotoh M, Tanaka Y, Ikehara Y, Mizokami M, Narimatsu H. Application of a glycoproteomics-based biomarker development method: alteration in glycan structure on colony stimulating factor 1 receptor as a possible glycobiomarker candidate for evaluation of liver cirrhosis. J Proteome Res. 2014 Jan; 13(3):1428-1437.
- 4) Murata K, Sugiyama M, Kimura T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramane S, Matsui T, Ito K, **Korenaga M**, Imamura M, Masaki N, Mizokami M. Ex vivo induction of IFN-lambda3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol. 2014 Jan; 49(1):126-137.
- 5) Korenaga K, **Korenaga M**, Teramoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K, Nakashima Y, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Moriya T, Hino K. Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res. 2013 Dec; 43(12):1284-1294.
2. 学会発表
- 1) 是永 匡紹、西田 奈央、溝上 雅史. 高齢・非線維化進展 C 型慢性肝疾患の遺伝子多型測定の有用性. 第 17 回日本肝臓学会大会. 2013.10.09-12. 東京. パネルディスカッション 8.
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

C 型慢性肝炎における WFA+-M2BP を用いた非侵襲的肝線維化評価に関する研究

泉 並木 武蔵野赤十字病院・副院長

研究要旨：C 型慢性肝炎において肝線維化は発癌や予後と関連しているため、線維化を正確に評価することは臨床上極めて重要である。肝線維化評価の Golden standard は肝生検であるが、侵襲を伴うため、合併症を有する患者、高齢者などでは簡便に行うことができない。そこで本研究では WFA+-M2BP を用いた非侵襲的肝線維化評価の検討を行った。武蔵野赤十字病院において肝生検を施行した C 型慢性肝炎患者 97 例を対象とし、肝生検時の WFA+-M2BP を測定し、肝生検による線維化診断と比較をおこなった。それぞれの線維化ステージにおける WFA+-M2BP の平均値は F1/F2/F3/F4 で 1.48/2.63/3.15/7.29 と線維化の進行にしたがって WFA+-M2BP が上昇する有意な相関関係があった。特に肝硬変症例の診断において WFA+-M2BP が有用であった。WFA+-M2BP は簡便に測定可能であり、高い線維化診断能を有していることから、肝生検にかわる肝線維化診断法として用いることが可能である。

研究協力者

黒崎雅之 武蔵野赤十字病院・消化器科・  
部長

玉城信治 武蔵野赤十字病院・消化器科・  
医師

A. 研究目的

C 型慢性肝炎において肝線維化は発癌や予後と関連しているため、線維化を正確に評価することは臨床上極めて重要である。肝線維化評価の Golden standard は肝生検であるが、侵襲を伴うため、合併症を有する患者、高齢者などでは簡便に行うことができない。WFA+-M2BP は血液サンプルを用いて非侵襲的に肝線維化を評価する新しい検査手法であり、その有用性が検討されている。そこで本研究では C 型慢性肝炎における WFA+-M2BP の肝線維化診断の有用性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

武蔵野赤十字病院にて 2011 年以降に肝生検を行い、同時に血液サンプルの保存された 97 例を対象とした。血液サンプルからそれぞれ WFA+-M2BP を測定し、肝生検による線維化診断と比較を行った。これらの症例は肝生検と同時に超音波を用いた非侵襲的肝線維化診断法として有用性が報告されている Real-time tissue elastography(RTE)を行っている。そこで RTE から算出される肝線維化予測値である LF index と WFA+-M2BP の有用性を比較した。

C. 研究結果

97 例の線維化の内訳は F1:39 例、F2:24 例、F3:23 例、F4:11 例であった。それぞれのステージにおける WFA+-M2BP の平均値は F1/F2/F3/F4 でそれぞれ 1.48/2.63/3.15/7.29 と線維化の進行にしたがって WFA+-M2BP が上昇する有意な相関関係があった。特に F4 症例の診



断に極めて有用であり、ROC 解析を行うと F4 症例診断における WFA<sup>+</sup>-M2BP の AUC は 0.90 と極めて高値であった。これは LF index による線維化診断よりも有用であった。WFA<sup>+</sup>-M2BP を用いることによって 7 割の症例を 99% の精度で肝硬変の有無を見分けることが可能であった。

#### D. 考察

WFA<sup>+</sup>-M2BP を測定することによって、肝線維化を正確に診断することが可能であった。肝生検は侵襲を伴い、医療費も高額となるが、WFA<sup>+</sup>-M2BP は血液サンプルを用いて極めて簡便に測定することが可能である。また既知の超音波を用いた肝線維化診断法と比較しても有用であることが示された。これらのことから WFA<sup>+</sup>-M2BP は肝生検に代わる、簡便な線維化診断法として活用できる可能性が示唆された。

#### E. 結語

WFA<sup>+</sup>-M2BP は C 型慢性肝炎における肝線維化診断法として有用である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New Susceptibility and Resistance HLA-DP Alleles to HBV-Related Diseases Identified by a Trans-Ethnic Association Study in Asia. *PLoS One*. 2014 Feb; 9(2):e86449.
- 2) Osaki Y, Ikeda K, Izumi N, Yamashita S, Kumada H, Hatta S, Okita K. Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancers. *J Gastroenterol*. 2013 Jul; 48(7):874-883.
- 3) Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada T, Izumi N, Asahina Y, Osaki Y, Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Itsubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T, Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, Ichida T. Clinical characteristics of patients who developed hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication with interferon therapy: current status in Japan. *Intern Med*. 2013 Jul; 52(24):2701-2706.
- 4) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2013 Jun; 43(6):596-604.
- 5) Abe T, Hashiguchi A, Yamazaki K, Ebinuma H, Saito H, Kumada H, Izumi N, Masaki N, Sakamoto M. Quantification of collagen and elastic fibers using whole-slide images of liver biopsy specimens. *Pathol Int*. 2013 Jun; 63(6):305-310.
- 6) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O,

Matsuyama Y. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: A cohort study based on a Japanese nationwide survey. J Hepatol. 2013 Apr; 58(4):724-729.

- 7) Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa A, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K, Yasui K, Kumada T, Toyoda H, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Arie S, Nishio K, Kudo M. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2013 Apr; 57(4):1407-1415.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

C 型肝炎関連肝細胞癌患者における新規肝糖鎖マーカー(WFA<sup>+</sup>-M2BP) の  
線維化診断精度、治療後の早期再発予測因子としての有効性の検討  
今井康陽 市立池田病院・病院長

研究要旨：C 型肝炎関連肝細胞癌患者において肝細胞癌切除術、ラジオ波焼灼術(RFA) 前の血漿より新規肝糖鎖マーカーWFA<sup>+</sup>-M2BP を測定し、肝線維化進展度、肝細胞癌再発率との関連について検討した。対象は C 型肝炎関連肝細胞癌患者 115 例(男性 84 例;73.0%)、年齢の中央値 70.0 歳(47-88 歳)、病理所見は F stage (0-1/2/3/4): 30/14/36/35 例であった。WFA<sup>+</sup>-M2BP は F stage の進行に伴って有意な増加を認め、WFA<sup>+</sup>-M2BP は C 型肝炎関連肝細胞癌患者において、術前非侵襲的肝線維化マーカーとして有用であると考えられた。また肝切除、RFA 後の無再発生存に寄与する因子として WFA<sup>+</sup>-M2BP は抽出されなかったが、F4 で腫瘍数 1 の症例群においては WFA<sup>+</sup>-M2BP 高値の症例の再発率が高い傾向にあり、組織学的線維化進展例と診断された症例の中でも WFA<sup>+</sup>-M2BP 値によりさら肝細胞癌治療後の再発の高危険群を層別化できる可能性が示唆された。

研究協力者

澤井良之 市立池田病院・消化器内科・副部長  
倉橋知英 市立池田病院・消化器内科・専攻医

A. 研究目的

肝細胞癌に対する肝切除ラジオ波焼灼術(RFA) による治療後の予後規定因子としては、現在、Stage 分類、脈管侵襲、肝機能、腫瘍数などが挙げられている。

最近、肝組織の特異的糖鎖変化をとらえる Mac2 binding protein (WFA<sup>+</sup>-M2BP) が血中で測定できることが報告された(Kuno A, et al. Scientific Reports 2013;3:1065)。

今回、C 型肝炎関連肝細胞癌患者において肝細胞癌切除術、ラジオ波焼灼術前の血清より

WFA<sup>+</sup>-M2BP を測定し、術前線維化マーカーとしての有用性と早期再発予測因子としての有効性を明らかにする。

B. 研究方法

(2001 年 3 月～2012 年 2 月まで、市立池田病院及び大阪大学医学部付属病院にて肝細胞癌に対し肝切除術あるいはラジオ波焼灼療法にて治療された C 型肝炎関連肝細胞癌患者 115 例について、術前採取した凍結血漿検体中の WFA<sup>+</sup>-M2BP を測定した。肝線維化の診断には手術検体、肝生検検体を用い、背景肝の組織学的所見より新犬山分類(F0-4) に従って評価した。

WFA<sup>+</sup>-M2BP の線維化マーカーとしての有用性について IV 型コラーゲン 7S、ヒアルロン酸、および FIB-4 と比較検討した。

WFA<sup>+</sup>-M2BP の肝早期再発予測因子としての有効性を検討するため、Cox 比例ハザードモデル



によって多変量解析を行った。

### (倫理面への配慮)

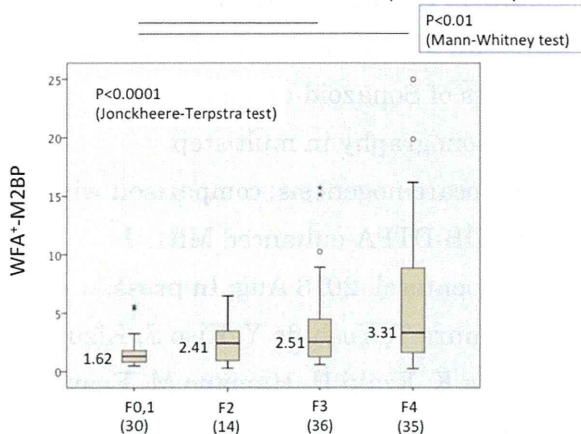
当研究は凍結保存検体(血液)、病理組織診断データを用いた臨床研究であり、市立池田病院、大阪大学医学部附属病院の臨床研究に関する倫理委員会の承認下に施行している。また、検体の採取・使用に関しては全例で患者本人の同意を確認している。

## C. 研究結果

対象は C 型肝炎関連肝細胞癌患者 115 例(男性 84 例;73.0%)、年齢の中央値 70.0 歳(47-88 歳)、病理所見は F stage (0-1/2/3/4): 30/14/36/35 例であった。

病理所見を gold standard とし、F stage ごとの WFA<sup>+</sup>-M2BP 値を検討したところ、F stage の進行に伴って WFA<sup>+</sup>-M2BP 値の増加を認めた (P<0.0001; Jonckheere-Terpstra test)。また、F0-1, F3 群間、F0-1, F4 群間にも有意差を認めた (Bonferroni 法にて補正した Mann-Whitney test) (図 1)。

図 1. F score と WFA<sup>+</sup>-M2BP の関係 (HCV n=115)



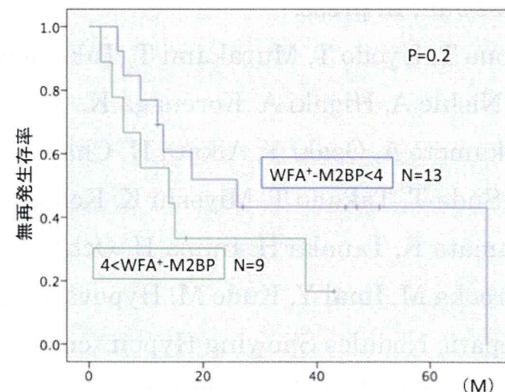
F ≥ 2 予測における AUROC を検討すると、IV 型コラーゲン 7S、ヒアルロン酸、FIB-4、WFA<sup>+</sup>-M2BP の AUROC はそれぞれ 0.74, 0.70, 0.67, 0.70、F ≥ 3 予測では 0.72, 0.64, 0.67, 0.67、F ≥ 4 予測では 0.68, 0.69, 0.62, 0.69 であった。今回の検討では肝線維化ステージ診断能は他の

血清マーカーと同等であった。

C 型肝炎関連肝細胞癌患者 115 例中 57 例 (49.7%) に肝細胞癌再発がみられた。

Kaplan-Meier 法にて検討したところ、累積無再発生存率は 3 年で 46.3%、5 年で 34.6% であった。性、年齢、Child-pugh grade、線維化、腫瘍数、Stage 分類、最大腫瘍径、分化度、AFP、PIVKA-II、WFA<sup>+</sup>-M2BP について Cox 比例ハザードモデルによって多変量解析を行ったところ、無再発生存に寄与する因子としては腫瘍数のみが抽出された (ハザード比: 1.73, 95% CI: 1.19-2.49, p<0.0005)。そこで、腫瘍数 1 かつ F4 の症例 22 例について検討すると、有意差は認められなかったが WFA<sup>+</sup>-M2BP 値 4 以上の症例 (n=9) において 4 以下症例 (n=13) に比し、無再発生存率が低い傾向が見られた (p=0.2、図 2)。

図 2. 無再発生存率 (HCV, 腫瘍数 1, F4; n=22)



## D. 考察

血中 WFA<sup>+</sup>-M2BP は F stage の進行に伴って有意な増加を認めた。

肝切除、RFA 後の無再発生存に寄与する因子として、血中 WFA<sup>+</sup>-M2BP は抽出されなかった。しかし、F4、腫瘍数 1 の症例群においては WFA<sup>+</sup>-M2BP 高値の症例の再発率が高い傾向にあった。組織学的線維化進展例と診断された症例の中でも WFA<sup>+</sup>-M2BP 値によりさら肝細胞癌治療後の再発の高危険群を層別化できる可能性が示唆された。

## E. 結論

血中 WFA<sup>+</sup>-M2BP は C 型肝炎関連肝細胞癌患者において、術前非侵襲的肝線維化マーカーとして有用である。線維化進展例においては、肝細胞癌治療後の再発を予見できるマーカーである可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Fukuda K, Imai Y, Hiramatsu N, Irishio K, Igura T, Sawai Y, Kogita S, Makino Y, Mizumoto R, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Kajiwara N, Oze T, Kawata S, Hayashi N, Takehara T. Renal impairment during the treatment of telaprevir with peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepato Res.* 2014 Jan; In press.
- 2) Inoue T, Hyodo T, Murakami T, Takayama Y, Nishie A, Higaki A, Korenaga K, Sakamoto A, Osaki Y, Aikata H, Chayama K, Suda T, Takano T, Miyoshi K, Koda M, Numata K, Tanaka H, Iijima H, Ochi H, Hirooka M, Imai Y, Kudo M. Hypovascular Hepatic Nodules Showing Hypointense on the Hepatobiliary-Phase Image of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI to Develop a Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Retrospective Study on Their Natural Course and Risk Factors. *Dig Dis.* 2013 Nov; 31(5-6):472-479.
- 3) Sasaki M, Kondo F, Sawai Y, Imai Y, Kadowaki S, Sano K, Fukusato T, Matsui O, Nakanuma Y. Serum amyloid A-positive hepatocellular neoplasms in the resected livers from 3 patients with alcoholic cirrhosis. *Histol Histopathol.* 2013 Nov; 28(11):1499-1505.
- 4) Makino Y, Imai Y, Igura T, Kogita S, Sawai Y, Fukuda K, Hori M, Kudo M, Murakami T. Usefulness of the Extracted-Overlay Function in CT/MR-Ultrasonography Fusion Imaging for Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis.* 2013 Nov; 31(5-6):485-489.
- 5) Makino Y, Imai Y, Igura T, Hori M, Fukuda K, Sawai Y, Kogita S, Ohama H, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Kurokawa M, Isotani K, Takamura M, Fujita N, Murakami T. Utility of computed tomography fusion imaging for the evaluation of the ablative margin of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and the correlation to local tumor progression. *Hepato Res.* 2013 Sep; 43(9):950-958.
- 6) Ohama H, Imai Y, Nakashima O, Kogita S, Takamura M, Hori M, Seki Y, Sawai Y, Igura T, Fukuda K, Makino Y, Morimoto O, Ohsawa M, Sakamoto M, Murakami T. Images of Sonazoid-enhanced ultrasonography in multistep hepatocarcinogenesis: comparison with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *J Gastroenterol.* 2013 Aug; In press.
- 7) Takemura T, Yoshida Y, Kiso S, Kizu T, Furuta K, Ezaki H, Hamano M, Egawa M, Chatani N, Kamada Y, Imai Y, Higashiyama S, Iwamoto R, Mekada E, Takehara T. Conditional loss of heparin-binding EGF-like growth factor results in enhanced liver fibrosis after bile duct ligation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Jul; 437(2):185-191.

- 8) Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T. Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol*. 2013 May; 48(5):660-670.
- 9) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterol*. 2013 Apr; 48(4):535-543.

## 2. 学会発表

- 1) 倉橋 知英、井倉 技、今井 康陽、福田 和人、澤井 良之、小来田 幸世、牧野 祐紀、水本 壘、大西 孝典、卜部 彩子、八木 麻衣、松本 康史、中原 征則、厨子 慎一郎、黒川 正典、関 康. アオナゾイソ造影エコーによる肝細胞癌に対する分子標的治療薬の早期治療効果予測に関する検討. 第 17 回日本肝臓学会大会. 2013.10.09-12. 東京.
- 2) 澤井 良之、今井 康陽、卜部 彩子、八木 麻衣、大西 孝典、倉橋 知英、牧野 祐紀、小来田 幸世、井倉 技、福田 和人、梶原 信之、入潮 佳子、黒川 正典、小瀬 嗣子、平松 直紀、竹原 徹郎. C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN  $\alpha$  2b/Ribavirin/Telaprevir 併用療法における腎障害および高尿酸血症に関する検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.07. 東京. P-194.
- 3) 菅 理恵、今井 康陽、福田 和人、井倉 技、澤井 良之、小来田 幸世、卜部 彩子、牧野 祐紀、八木 麻衣、倉橋 知英、大西 孝典、水本 壘、松本 康史、中原 征則、厨子 慎一郎、黒川 正典、片山 和宏. C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN  $\alpha$  2b/Ribavirin/Telaprevir 併用療法の早期治療効果、副作用に関する検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.07. 東京. P-208.
- 4) 牧野 祐紀、井倉 技、今井 康陽. Volume Navigation System における enhanced-overlay 機能を用いた RFA 治療支援と効果判定の試み. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.06-07. 東京. パネルディスカッション 2 「肝画像診断の進歩と pitfall」.
- 5) 澤井 良之、今井 康陽、福田 和人、井倉 技、小来田 幸世、牧野 祐紀、黒川 正典、高村 学、大橋 寛嗣、中島 収、佐々木 素子、中沼 安二、北尾 梓、松井 修. アルコール性肝障害を基礎に発症した FNH-like nodule と肝細胞癌の画像、病理学的所見の比較検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.06-07. 東京. ワークショップ 2 「良性肝細胞性結節の諸問題：肝細胞線種、限局性結節性過形成を含む過形成結節の基礎と臨床」.
- 6) 井倉 技、塩見 浩也、福田 和人、澤井 良之、小来田 幸世、水本 壘、牧野 祐紀、大西 孝典、倉橋 知英、八木 麻衣、呉 隆進、中村 仁信、今井 康陽. 肝細胞癌に対する定位放射線療法における EOB-MRI を用いた肝小体積耐容線量に関する検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.06-07. 東京.
- 7) 福田 和人、澤井 良之、小来田 幸世、牧野 祐紀、岡田 拓也、津川 真美子、井倉 技、今井 康陽. 糖尿病患者の NAFLD/NASH 発

症・進行における内臓脂肪の関与. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.06-07. 東京.

- 8) 入潮 佳子、今井 康陽、福田 和人、井倉 技、澤井 良之、小来田 幸世、卜部 彩子、牧野 祐紀、八木 麻衣、倉橋 知英、大西 孝典、水本 壘、松本 康史、中原 征則、厨子 慎一郎、黒川 正典、小瀬 嗣子、平松 直紀、竹原 徹郎. Peg-IFN $\alpha$  2b/Ribavirin/Telaprevir 併用療法における貧血に關与する因子の検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.06. 東京.
- 9) 福田 和人、関 康、一樋 政宏、比嘉 裕次、小来田 幸世、澤井 良之、井倉 技、今井 康陽. 超音波検査にて診断・経過観察した下行結腸腹膜垂炎の一例. 日本超音波医学会第 86 回学術集会. 2013.05.24 . 大阪.
- 10) 福田 和人、関 康、一樋 政宏、比嘉 裕次、小来田 幸世、澤井 良之、井倉 技、今井 康陽. NAFLD/NASH における腹膜前脂肪/皮下脂肪比評価の意義. 日本超音波医学会第 86 回学術集会. 2013.05.24. 大阪.
- 11) 小来田 幸世、関 康、牧野 祐紀、澤井 良之、井倉 技、福田 和人、森本 修邦、柴田 邦隆、

今井 康陽. 肝細胞癌における超音波カテゴリー分類を用いた判定についての検討. 日本超音波医学会第 86 回学術集会. 2013.05.24. 大阪.

- 12) 関 康、小来田 幸世、澤井 良之、井倉 技、比嘉 裕次、一樋 政宏、宇戸 朋之、今井 康陽. 胆嚢病変における超音波カテゴリー分類の有用性についての検討. 日本超音波医学会第 86 回学術集会. 2013.05.24. 大阪.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

肝線維化マーカーの臨床的検討と肝癌悪性化マーカーの検出  
調 査 九州大学大学院・医学研究院・消化器・総合外科・准教授

研究要旨：1.肝線維化マーカーの臨床的検討：本研究班で新規レクチンアレイ法による画期的な線維化マーカーとして *Wisteria floribunda* agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA+ -M2BP)が同定されたことから臨床的な意義の検証を行った。糖鎖の発現と肝線維化の相関解析には、肝炎/肝硬変/肝癌 240 症例における肝切除症例/肝移植症例における術前の血液サンプルを用いて、肝線維化マーカーとしての有用性を検討した。血清 WFA+ -M2BP 値は、肝線維化(カットオフ、F0:1.62, F1:1.82, F2:3.02, F3:3.32, F4:3.67)の進行に伴い、有意に増加した。ROC 曲線を用いた解析では、肝線維化を診断する WFA+ -M2BP 値による AUROC 値は 0.812 であり、最新の肝線維化の指標である VTTQ 値を用いた AUROC 値 0.814 に匹敵するとともに、LMR index 0.766, APRI 0.694, 血清ヒアルロン酸値 0.683, 血清 4 型コラーゲン値 0.625 よりも有意に優れた診断能を認めていた。WFA+ -M2BP の測定は肝線維化マーカーとして臨床上有用であることが明らかとなった。2. 肝癌悪性化マーカーの検出：われわれは産業技術総合研究所と共同で肝癌悪性化のマーカーを検出するため、異なる分化度の存在するいわゆる nodule-in-nodule の肝癌で laser microdissection を行い、異なる分化度の腫瘍部分で相互にレクチンマイクロアレイを行うことで、肝癌悪性度のマーカーを検出する研究に着手した。

研究協力者

戸島剛男 九州大学大学院・消化器・総合外科・医師(共同研究員)  
吉屋匠平 九州大学大学院・消化器・総合外科・大学院生

A. 研究目的

(1) 肝線維化マーカーの臨床的検討：

慢性肝疾患の問題点として、経時的に肝線維化、肝硬変へと進展し、肝機能が低下することが挙げられる。また、肝硬変は肝癌発症の大きな成因の一つでもある。現在、肝線維化の状態

を診断するためには侵襲的な検査である、肝生検が必須となっている。非侵襲的な検査法として、VTTQ や fibroscan などの検討がなされているが検査実施者の技術に依存することもあり確立された検査方法ではない。近年、肝線維化の糖鎖マーカーとして新規レクチンアレイ法による画期的な線維化マーカーとして *Wisteria floribunda* agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA+ -M2BP)が同定された。WFA+ -M2BP と肝線維化の相関が解明されれば、検査実施者の技術によらない血液検査からのみで肝線維化の状態を把握することが可能となる。上記糖鎖の発

現と肝線維化の相関解析には、肝炎/肝硬変/肝癌症例における肝切除症例/肝移植症例における術中・術前の血液サンプルを用いて、肝線維化マーカーとしての有用性を検討するとともに、肝切除術後の腹水発生状況との関連を検討する予定である。

## (2) 肝癌悪性化マーカーの検出：

肝癌は分化度により、悪性度が異なることが報告されており、低分化になるほど、悪性度が高い。したがって、治療前よりその腫瘍の biological behavior が明らかになれば、治療方針決定に重要な情報となる。

## B. 研究方法

### (1) 肝線維化マーカーの臨床的意義の検討：

2000年1月1日から2013年12月31日までに九州大学病院で肝切除・肝移植施行した症例のうち、術前に非侵襲的肝線維化測定方法である VTTQ 値と血液学的線維化マーカー(血清ヒアルロン酸値、血清コラーゲン値、血清 APRI 値)を測定し得た 240 症例において、検査施行後の余剰血液サンプルを対象とする。

解析方法としては、これら線維化マーカーが測定済みである 240 症例の対象患者において、すでに採取済みである余剰血液サンプルを用いて、肝線維化マーカーとして同定された WFA+ -M2BP の測定を行い、WFA+ -M2BP 値と線維化(F0-4)の相関を解析、同時に既に測定済みである VTTQ 値や血液学的線維化マーカー(血清ヒアルロン酸値、血清コラーゲン値、血清 APRI 値)を比較検討した。

### (2) 肝癌悪性化の糖鎖マーカーの検出：

24 症例の異なる分化度の存在するいわゆる nodule-in-nodule の肝癌で laser microdissection を行い、異なる分化度の腫瘍について相互にレクチンマイクロアレイを行うこ

とで、ターゲットとなる糖鎖マーカーを検出する。

### (倫理面への配慮)

本研究は、上述の通り健康被害が発生する介入研究ではない。

臨床に必要に応じて既に採取された血液のうち、すでに検査施行後の余剰血液サンプルを用いた臨床研究であり、新たなサンプル採取などの不利益は生じない。その他の線維化マーカー(VTTQ 値：腹部エコーと同等、血清ヒアルロン酸値・血清コラーゲン値・血清 APRI 値)や肝切除術後の腹水発生状況(肝細胞癌の肝切除症例 60 症例、臨床に既に測定済み)に関しては、臨床に通常の術前検査として既に測定済みであるので、新たな医療費など発生することなく、不利益は生じない。

被験者が得られる利益としては、余剰血液サンプルを用いた WFA+ -M2BP 値を測定することで、肝線維化の予測がより正確となり、手術に際しての術式決定・術後管理における投薬治療、または肝炎に対する投薬治療の参考となり、肝切除術後もよりよい治療が行えるという利益が生まれると考えられる。

肝癌悪性化の糖鎖マーカーについては通常の病理業務の残余プレパラートを用いて、連結不可能匿名化を行い、検討を進めることで、倫理的な問題はない。

なお、本研究は九州大学の臨床研究倫理審査委員会における承認を得て行われた。

## C. 研究結果

### (1) 肝線維化マーカーの臨床的意義の検討：

血清 WFA+ -M2BP 値は、肝線維化(カットオフ、F0:1.62, F1:1.82, F2:3.02, F3:3.32, F4:3.67)の進行に伴い、有意に増加した。ROC 曲線を用いた解析では、肝線維化を診断する WFA+ -M2BP 値による AUROC 値は 0.812



であり、VTTQ 値を用いた AUROC 値 0.814 に匹敵するとともに、LMR index 0.766, APRI 0.694, 血清ヒアルロン酸値 0.683, 血清 4 型コラーゲン値 0.625 よりも有意に優れた診断能を認めていた。

(2) 肝癌悪性化の糖鎖マーカーの検出：

レクチンマイクロアレイを終了し、候補となる糖鎖マーカーを 2 つに絞込んでいる。

D. 結論

WFA<sup>+</sup>-M2BP の測定は肝線維化マーカーとして臨床上有用であることが明らかとなった。今後、肝癌悪性度マーカーとして有望な糖鎖を有する蛋白が明らかになりつつある。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Kuno A, Togayachi A,

Gotoh M, Narimatsu H, Korenaga M, Mizokami M, Nishie A, Aishima S, Maehara Y. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA<sup>+</sup>-M2BP), for assessing liver fibrosis. J Gastroenterol. 2014 Mar; In press.

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

新規肝線維化マーカー-WFA+-M2BP の肝臓外科学領域における診断基準の検討

武富紹信 北海道大学大学院・医学研究科・消化器外科学分野 I・教授

研究要旨: 新規肝線維化マーカーである血清 WFA+-M2BP の肝臓外科領域における診断基準を確立するため、まず血清レベルに影響を与える臨床病理学的因子を検討した。その結果、性別、HCV 感染、ICG-R15、アルブミン、ALT、総ビリルビン、肝硬変が有意な独立影響因子であった。

血清 WFA+-M2BP の COI 値は、HCV 感染により有意に上昇するが、HCV 陰性および陽性両群において肝線維化の重症度に伴う上昇を示しマーカーとして機能することが期待されたため、両群間での COI 値の調整式を導出した。

調整 COI 値の肝線維化(F1-4) 診断基準として 1.048、肝硬変(F4) 診断基準として 1.780 を用いると、感度および特異度はそれぞれ、57.1%および 79.3%、43.1%および 86.2%であり、HCV 陰性および陽性症例におけるサブグループ解析においても同等の肝線維化予測能を示した。

このように、血清 WFA+-M2BP は肝臓外科領域において組織学的肝線維化およびそれに伴う肝機能障害を総合的に反映する術前マーカーとして、HCV 陰性および陽性群いずれにも適用可能と考えられる。

#### A. 研究目的

新規肝線維化マーカー-WFA+-M2BP の肝臓外科領域への適用のための診断基準を構築すること。

#### B. 研究方法

当研究では、2001 年 5 月から 2012 年 2 月までに当科で初回肝切除術を施行した 376 例の HCC 患者を対象としており、全例で術前に採取された血清標本が凍結保存されていた。これらの検体を用いて血清 WFA+-M2BP レベルを測定した。臨床病理学的因子としては、性別、年齢、HBV 感染、HCV 感染、ICG-R15、PT、血小板数、アルブミン、ALT、総ビリルビン、AFP、AFP-L3、PIVKA II、腫瘍数、最大腫瘍径、リンパ節転移、血管侵襲、腫瘍分化度、線維化ステージおよび術式を用いた。

#### (1) 血清 WFA+-M2BP レベルに影響を与える臨床病理学的因子の検討：

臨床病理学的因子の血清 WFA+-M2BP に対する影響を評価するため、各因子により層別化した 2 群間で血清 WFA+-M2BP の COI 値を比較し、Wicoxon 順位和検定により検定した。続いて単変量解析にて優位であった因子を共変量とする重回帰モデルを用いた多変量解析を行った。

#### (2) 血清 WFA+-M2BP レベルの HCV 陰性および陽性症例間における調整：

血清 WFA+-M2BP は HCV 陰性症例および陽性症例両群において、肝線維化マーカーとして機能するが、その血清レベルは HCV 陽性症例において有意に高いため、両群間での値の調整を行った。我々は、HCV 陰性症例における血清 WFA+-M2BP レベルが 2 次以下の多項式変換に

より陽性症例における同等の値に変換可能であることと、調整された血清レベルは肝硬変(F4)の診断において HCV 陰性および陽性の両群で同じ診断閾値を有することを仮定し、多項ロジスティックモデルにおいて AIC を基準とするモデル選択を行い、HCV 陰性および陽性間での血清 WFA+-M2BP レベルの調整式を導出した。

### (3) 血清 WFA+-M2BP の調整 COI 値を用いた診断基準の構築：

血清 WFA+-M2BP の調整 COI 値の F1 以上の肝線維化の診断閾値に F0 症例における調整 COI 値の 80 パーセンタイル値を、肝硬変(F4) の診断閾値に F3 症例における 80 パーセンタイル値を用いた。

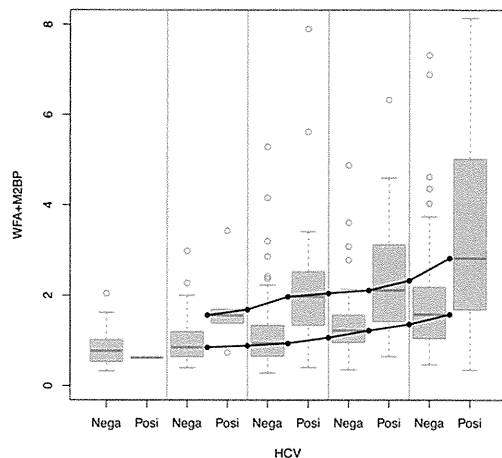
## C. 研究結果

### (1) 血清 WFA+-M2BP レベルに影響を与える臨床病理学的因子の検討：

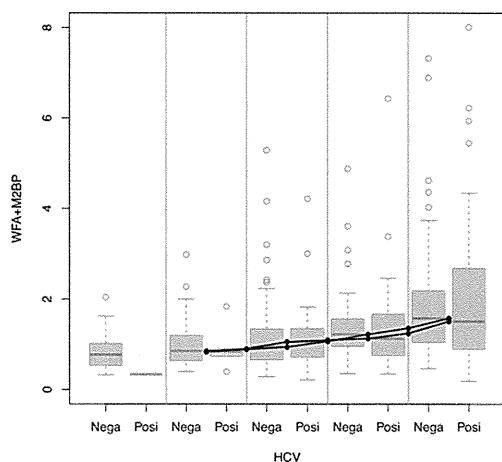
単変量解析における血清 WFA+-M2BP に対する有意な影響因子は、性別、HCV 感染、ICG-R15、PT、血小板数、アルブミン、ALT、総ビリルビン、腫瘍数、最大腫瘍径、肝線維化および肝硬変であった。このうち、性別(女性)、HCV 感染(陽性)、ICG-R15(>15%)、アルブミン(≤3.5g/mL)、ALT(>65IU/L)、総ビリルビン(>1.5mg/dL)、肝硬変(F4) は多変量解析においても有意な独立影響因子であった。

### (2) 血清 WFA+-M2BP レベルの HCV 陰性および陽性症例間における調整：

HCV 感染により層別化した場合の各群における血清 WFA+-M2BP の COI 値は、下図のように両群において肝線維化の重症度に伴い上昇傾向を示したが、その値は HCV 陽性群で有意に高値を示した。



我々は、血清 WFA+-M2BP に関する HCV 陰性および陽性症例間における調整式として、  
 $adjusted\ COI = COI\ (if\ HCV\ negative)\ or\ 0.534 * COI\ (if\ HCV\ positive)$   
 を得た。この変換により、下図のように各線維化ステージにおける血清 WFA+-M2BP レベルの HCV 陰性および陽性症例間の群間差はほぼ解消した。



### (3) 血清 WFA+-M2BP の調整 COI 値を用いた診断基準の構築：

正常肝(F0) 症例における血清 WFA+-M2BP の調整 COI 値の 80 パーセンタイル値は 1.048 であった。この値は、健常人検体における平均+2.5SD 値である 1.0 に近似していた。調整 COI=1.048 を F1 以上の肝線維化の診断基準として用いた場合、感度は 57.1%、特異度は 79.3%であった。

F3 症例における 80 パーセンタイル値は 1.780

であり、調整 COI=1.780 を肝硬変(F4) の診断基準として用いた場合、感度は 43.1%、特異度は 86.2%であった。

HCV 陰性および陽性症例をそれぞれ対象としたサブグループ解析では、上記診断基準の感度および特異度は両群で同等であった。

#### D. 考察

血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP は組織学的な肝線維化に加え、肝機能も反映しており、肝線維化の進行を総合的に示すマーカーである可能性が示唆された。

血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP は HCV 感染により有意に上昇するが、陰性群および陽性群それぞれにおいて肝線維化の重症度に伴う上昇傾向を示し、肝線維化マーカーとしての機能が期待されたため、両群間での COI 値の調整を行ったところ、群間差はほぼ解消され、組織学的肝線維化の予測診断能も両群で同等となった。

#### E. 結論

血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP は肝機能障害を含めた肝線維化の進行を反映する総合的な肝線維化マーカーであり、測定値の COI 値を調整することにより、HCV 陰性および陽性症例の両群において切除検体における肝線維化ステージの術前予測因子として機能した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Chuma M, Sakamoto N, Nakai A, Hige S, Nakanishi M, Natsuizaka M, Suda G, Sho T, Hatanaka K, Matsuno Y, Yokoo H, Kamiyama T, Taketomi A, Fujii G, Tashiro K, Hikiba Y, Fujimoto M, Asaka M, Maeda S. Heat shock factor 1 accelerates hepatocellular carcinoma development by activating nuclear factor κB/mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis*. 2014 Feb; 35(2):272-281.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

B 型慢性肝炎核酸アナログ投与例における発癌例の解析  
松本晶博 信州大学医学部附属病院・肝疾患診療相談センター・准教授

研究要旨：B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療により、B 型慢性肝炎からの発癌率は低下している。しかしながら、核酸アナログ投与をしても発癌する症例がある。

研究協力者

田中榮司 信州大学・医学部・内科学第二  
教室・教授

A. 研究目的

B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療により、肝細胞癌の発症率は低下している。しかしながら、核酸アナログを投与していても発癌する症例が見られている。今回、核酸アナログ治療例における発癌率を調査し、発癌に関与する因子および肝の線維化の状態と発癌との関係を検討した。

B. 研究方法

対象は、信州大学および関連病院にて核酸アナログ治療を受けている B 型慢性肝疾患例 195 例(男性:女性 141:54 例、年齢中央値 55 歳)であり、発癌前核酸アナログ導入例(A 群)が 156 例、肝細胞癌治療後に核酸アナログを導入した例(B 群)が 39 例であった。それぞれの群における発癌例についてその背景因子を検討した。

C. 研究結果

A 群：発癌前治療例の観察期間中央値は 9 年であり、発癌は 16 例(10%)に認められた。発癌の時期の中央値は 4 年であり、最長が治療開始 13 年目であった。

B 群：肝細胞癌治療後に核酸アナログ治療を開始した群の治療期間の中央値は 6 年であり、発癌を 29 例(74%)で認めた。発癌は 7 年以内の早期に起こっていた。

発癌の背景因子の解析では、肝硬変(OR 5.4,95%CI 3.3 - 8.7,  $p<0.001$ )、男性(OR 2.6, 95%CI 1.5 - 4.5,  $P<0.001$ )、BCP 変異(OR 5.0, 95%CI 2.1 - 11.8,  $p<0.001$ )、治療開始時 AFP>6.0ng/ml (OR 2.1, 95%CI 1.3 - 3.6,  $p=0.005$ )、治療開始時血小板>14 万  $\mu$ l (OR 8.5, 95%CI 2.4 - 30.7,  $p=0.001$ )、開始時年齢 (OR 1.1, 95%CI 1.0 - 1.1,  $p<0.001$ )が抽出された。

D. 結論

核酸アナログ投与例からの発癌は年率 1%であり、これは核酸アナログ耐性発生頻度よりも高率であった。また、肝細胞癌の発症には、核酸アナログ開始時の肝硬変の存在が強く関連していた。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following

seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2013 Aug; In press.

- 2) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2013 Aug; In press.
- 3) Komatsu M, Tanaka N, Shibata SI, Kimura T, Ichikawa Y, Morita S, Joshita S, Nagaya T, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Tanaka E. Laparoscopic findings of congenital hepatic fibrosis: A case report and review of the published work. Hepatol Res. 2013 Jul; In press.

## 2. 学会発表

- 1) 松本 晶博. B 型慢性肝炎の自然史と治療における各種 HBV マーカーの変化. 第 53 回

日本臨床化学会. (臨床化学. 42(Suppl 1):269). 2013.09.01. 徳島.

- 2) 松本 晶博、森田 進、田中 榮司. B 型肝炎概念の変遷とその臨床的意義 高感度 HBV RNA 定量系による B 型慢性肝炎核酸アナログ治療例の病態解析. 第 49 回日本肝臓学会総会. (肝臓 54(Suppl 1):42) 2013.06.06-07.
- 3) 奥原 禎久、梅村 武司、城下 智、柴田 壮一郎、木村 岳史、森田 進、小松 通治、松本 晶博、吉澤 要、田中 榮司. Entecavir 治療中における B 型慢性肝炎患者の血清サイトカイン、ケモカインの検討. (肝臓. 54(Suppl 1):407) 2013.06.06-07.

## F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし