

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⁺-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⁺-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⁺-M2BP は F stage の進行に伴って有意な増加を認め、WFA⁺-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⁺-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⁺-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⁺-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⁺-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⁺-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⁺-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⁺-M2BP の線維化マーカーとしての有用性について 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⁺-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)

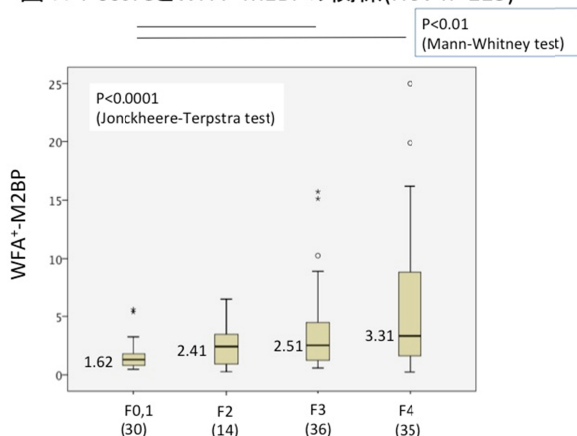
当研究は凍結保存検体(血液)、病理組織診断データを用いた臨床研究であり、市立池田病院、大阪大学医学部附属病院の臨床研究に関する倫理委員会の承認下に施行している。また、検体の採取・使用に関しては全例で患者本人の同意を確認している。

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⁺-M2BP 値を検討したところ、F stage の進行に伴って WFA⁺-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⁺-M2BP の関係 (HCV n=115)



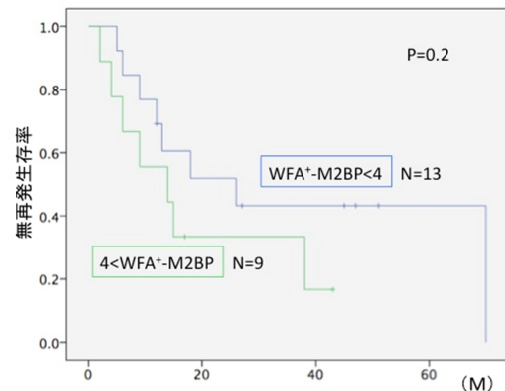
F ≥ 2 予測における AUROC を検討すると、型コラーゲン 7S、ヒアルロン酸、FIB-4、WFA⁺-M2BP の AUROC はそれぞれ 0.74, 0.70, 0.67, 0.70、F ≥ 3 予測では 0.72, 0.64, 0.67, 0.67、F ≥ 4 予測では 0.68, 0.69, 0.62, 0.69 であった。今回の検討では肝線維化ステージ診断能は他の

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⁺-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⁺-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⁺-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⁺-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⁺-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⁺-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⁺-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. *Hepatol 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. *Hepatol 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 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 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 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