

新規肝線維化マーカー-WFA<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-M2BP レベルの調整式を導出した。

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

血清 WFA<sup>+</sup>-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。

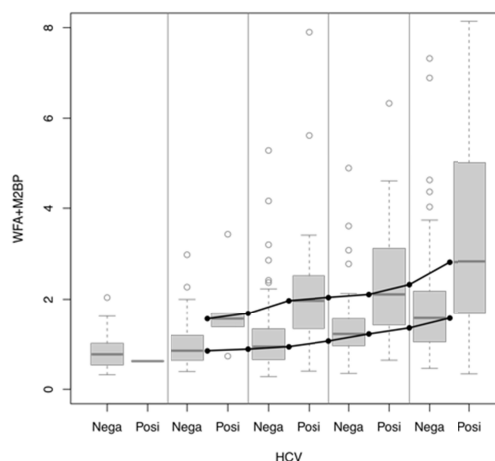
## C. 研究結果

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

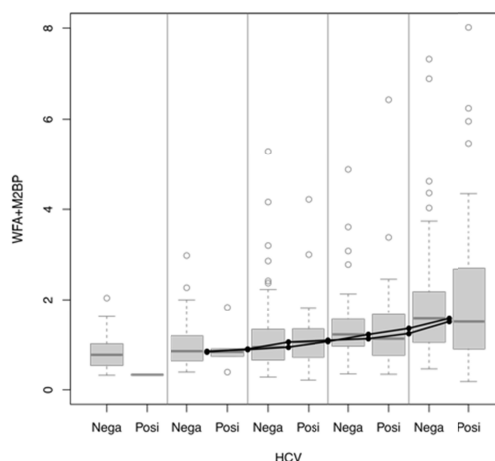
単変量解析における血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP に対する有意な影響因子は、性別、HCV 感染、ICG-R15、PT、血小板数、アルブミン、ALT、総ビリルビン、腫瘍数、最大腫瘍径、肝線維化および肝硬変であった。このうち、性別(女性)、HCV 感染(陽性)、ICG-R15(>15%)、アルブミン(≤3.5g/mL)、ALT(>65IU/L)、総ビリルビン(>1.5mg/dL)、肝硬変(F4) は多変量解析においても有意な独立影響因子であった。

### (2) 血清 WFA<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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