

## C 型肝炎患者における WFA<sup>+</sup>-M2BP と肝弾性値の発がん予測因子としての有用性比較

市田隆文 順天堂大学医学部附属静岡病院・消化器内科・教授

研究要旨:252 例の C 型肝炎患者を対象に、新規肝線維化マーカー WFA<sup>+</sup>-M2BP と肝弾性値の発がん予測因子としての有用性を比較検討した。WFA<sup>+</sup>-M2BP と LSM は共に肝発がんに関連する有意な要因であり、その測定により同程度に発がん予測能が向上することが期待できた。一方、両者のリスク評価は必ずしも一致せず、相補的に用いることでより有効な肝発がんリスク症例の拾い上げが可能になると考えられた。

### 研究協力者

玄田拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院・消化器内科・准教授

### A. 研究目的

C 型肝炎患者の発がん予測因子としての WFA<sup>+</sup>-M2BP 測定の有用性を、既存の非侵襲的肝線維化マーカーである肝弾性値測定と比較検討する。

### B. 研究方法

順天堂静岡病院消化器内科において、FibroScan(R) による肝弾性値測定(liver stiffness measurement; LSM) を実施し 6 カ月以上の経過観察期間を有する C 型肝炎患者を対象に、LSM 測定時の血中 WFA<sup>+</sup>-M2BP を測定し肝発がんに関連する要因を検討した。

### C. 研究結果

対象症例は 252 例(男性 142 例、56.3%) で年齢の中央値は 62 歳(22-84 歳)であった(表 1)。LSM 測定後、全例に IFN 治療が行われ、ウイルス学的著効(SVR)は 153 例(60.7%) で得られた。LSM 測定後の観察期間中央値 1104 日で 252

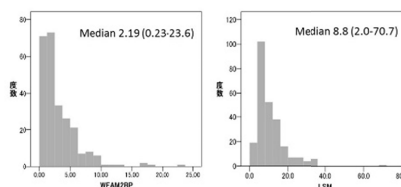
例中 18 例(7%) に肝発がんが認められた。

### 表 1: 患者背景

| Variables                             | N=252           |
|---------------------------------------|-----------------|
| Age (year)                            | 62 (22-84)      |
| Male (%)                              | 56.3            |
| Observation period                    | 1104 (181-2143) |
| HCC development                       | 18 (7%)         |
| HCV-genotype-1 (%)                    | 54.8            |
| IFN-Tx (%)                            | 100             |
| SVR (%)                               | 60.7            |
| Albumin (g/dL)                        | 3.8 (3.1-5.0)   |
| ALT (IU/L)                            | 49 (9-410)      |
| Total bilirubin (mg/dL)               | 0.7 (0.2-2.3)   |
| γGTP (IU/L)                           | 43 (4-517)      |
| Platelet count (x10 <sup>4</sup> /μL) | 16.4 (5.2-38.9) |
| Prothrombin time (%)                  | 102 (58-187)    |

対象症例における WFA<sup>+</sup>-M2BP の測定結果は中央値 2.19、範囲 0.23-23.6 であり、LSM は中央値 8.8kPa、範囲 2.0-70.7kPa であった(図 1)

### 図 1: WFA<sup>+</sup>-M2BP と LSM の測定結果



次に、肝発がんに関連する要因を Cox 比例ハザードモデルで解析した。単変量解析では SVR、血中アルブミン値、血小板数と共に、WFA<sup>+</sup>-M2BP と LSM 測定値が肝発がんに関連する有意な要因として抽出された(表 2)。

WFA<sup>+</sup>-M2BP と LSM は、共に代替肝線維化マーカーであることから、個別に多変量モデルに投入し肝発がんに関連する要因を検討したところ、WFA<sup>+</sup>-M2BP と LSM はそれぞれ SVR と共に有意な要因として抽出された(表 3)。

**表 2 : 肝発がんに関連する要因 : 単変量解析**

| Variables   | Univariate analysis |         |
|-------------|---------------------|---------|
|             | HR (95% CI)         | P value |
| Age         | 1.06 (1.01-1.12)    | 0.021   |
| Male gender | 1.22 (0.47-3.16)    | 0.677   |
| SVR         | 0.17 (0.05-0.58)    | 0.005   |
| WFA-M2BP    | 1.16 (1.07-1.25)    | <0.001  |
| LSM         | 1.05 (1.02-1.08)    | <0.004  |
| Alb         | 0.05 (0.01-0.23)    | <0.001  |
| ALT         | 1.00 (1.00-1.01)    | 0.544   |
| γGTP        | 1.00 (1.00-1.01)    | 0.356   |
| T-bil       | 2.00 (0.61-6.57)    | 0.255   |
| AFP         | 1.01 (1.00-1.02)    | 0.216   |
| PII         | 0.86 (0.78-0.95)    | 0.003   |

**表 3 : 肝発がんに関連する要因 : 多変量解析**

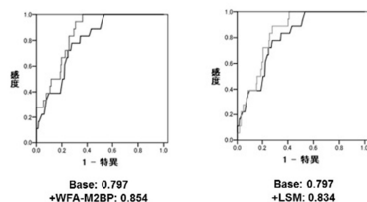
| Model 1   |          |      |              |         |
|-----------|----------|------|--------------|---------|
| Variables | Category | HR   | 95%CI        | P-value |
| SVR       | SVR      | 1    |              |         |
|           | non-SVR  | 5.62 | 1.62 – 19.44 | 0.006   |
| WFA-M2BP  | <3.6     | 1    |              |         |
|           | ≥3.6     | 3.65 | 1.37 – 9.74  | 0.010   |

| Model 2   |          |      |              |         |
|-----------|----------|------|--------------|---------|
| Variables | Category | HR   | 95%CI        | P-value |
| SVR       | SVR      | 1    |              |         |
|           | non-SVR  | 4.34 | 1.26 – 15.33 | 0.020   |
| LSM       | <10.0    | 1    |              |         |
|           | ≥10.0    | 8.50 | 1.94 – 37.31 | 0.005   |

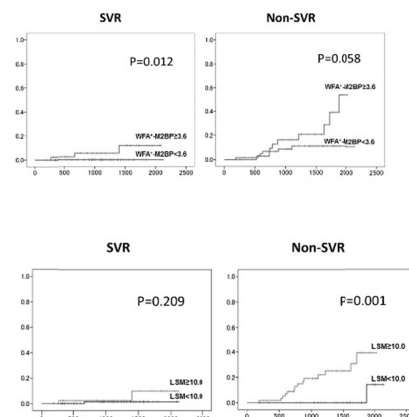
WFA<sup>+</sup>-M2BP もしくは LSM の測定を施行した場合の肝発がん予測能の向上を比較するために、多変量モデルの ROC 曲線を検討した。その結果 WFA<sup>+</sup>-M2BP もしくは LSM を測定しなかった場合に作成されたモデルの肝発がん予測に対する AUROC は 0.797 であったが、WFA<sup>+</sup>-M2BP もしくは LSM を測定した場合、前者は AUROC を 0.858、後者は 0.834 へ増加させた(図 2)。

**図 2 : 肝発がんの予測能 : ROC 解析**



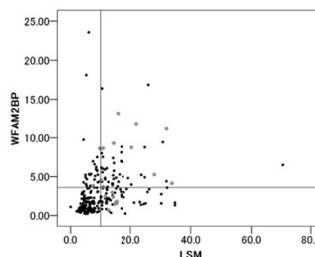
SVR 例と非 SVR 例での累積発がん率を検討したところ、WFA<sup>+</sup>-M2BP で層別化した場合は SVR において有意な差が認められた。一方、LSM で層別化した場合は非 SVR 例において有意な差が認められた(図 3)。

**図 3 : 累積肝発がん率**



WFA<sup>+</sup>-M2BP と LSM の測定結果を比較したところ、どちらか一方の測定結果のみしかカットオフ値以上を示さない不一致例が少なからず存在していた。また、このようなリスク評価不一致例からも肝発がんが認められていた(図 4)。

**図 4 : WFA<sup>+</sup>-M2BP と LSM の測定結果の相関**



#### D. 考察

C 型肝炎患者において WFA<sup>+</sup>-M2BP 測定は LSM と同程度のダイナミックレンジを持つ検査法であり、WFA<sup>+</sup>-M2BP 測定を行うことで、LSM 測定と同程度に肝発がん予測能を向上させ得る可能性がある。一方、これら二つの検査で抽出される肝発がんリスク群は完全に一致す

るものではなく、相補的に用いることでより効果的な肝発がんリスク患者の拾い上げが可能になると考えられた。

## E. 結論

WFA<sup>+</sup>-M2BP 測定はC型肝炎患者における肝発がんリスク群の抽出に有用である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Genda T, **Ichida T**, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. *J Gastroenterol.* 2014 Feb; 49(2):324-331.
- 2) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, **Ichida T**, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2014 Jan; 59(1):89-97.
- 3) Narita Y, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, **Ichida T**. Prediction of liver stiffness for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based

anti-viral therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jan; 29(1):137-143.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, **Ichida T**, Nakanuma Y. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: National data from Japan. *Hepatology.* 2013 May; 57(5):1942-1949.

### 2. 学会発表

- 1) 甘樂 裕徳、玄田 拓哉、佐藤 俊輔、村田 礼人、金光 芳生、成田 諭隆、石川 幸子、菊池 哲、森 雅史、平野 克治、飯島 克順、**市田 隆文**. インターフェロン治療後の肝発癌予測因子としての AKR1B10 の有用性. 第 40 回日本肝臓学会西部会. 2013.12.09. 岐阜.

- 2) Tsuzura H, Genda T, Sato S, Murata A, Kanemitsu Y, Narita Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Mori M, Hirano K, Iijima K, **Ichida T**. Acquisition of aldo-keto reductase family 1 member B10 expression in early stage of human hepatocarcinogenesis. AASLD 64th Annual Meeting. 2013.11.05. Washington DC.
- 3) Tsuzura H, Genda T, Sato S, Murata A, Kanemitsu Y, Narita Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Mori M, Hirano K, Iijima K, **Ichida T**. Aldo-keto reductase family 1 member B10 and platelet count predict the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients receiving interferon therapy. AASLD 64th Annual Meeting. 2013.11.05. Washington DC.
- 4) Sato S, Genda T, Murata A, Tsuzura H, Kanemitsu Y, Narita Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Mori M, Hirano K, Iijima K, **Ichida T**. The impact of aldo-keto reductase family 1 member B10 expression on the risk of hepatocellular

carcinoma in patients with chronic hepatitis C. AASLD 64th Annual Meeting. 2013.11.05. Washington D.C. USA.

- 5) 成田 諭隆、玄田 拓哉、村田 礼人、甘楽 裕徳、佐藤 俊輔、金光 芳生、石川 幸子、菊池 哲、森 雅史、平野 克治、飯島 克順、**市田 隆文**. Fibroscan(R) を用いた C 型慢性肝炎患者のインターフェロン治療後肝発癌予測. 第 17 回日本肝臓学会大会. 2013.10.11. 東京.
- 6) 佐藤 俊輔、玄田 拓哉、**市田 隆文**. C 型肝炎における発癌を予測する新規バイオマーカー-AKR1B10. 第 17 回日本肝臓学会大会. 2013.10.09. 東京.

#### H. 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