

C 型肝炎ウイルス学的著効後肝発癌と新規糖鎖マーカー-WFA<sup>+</sup>-M2BP の検討

八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

研究要旨:新規糖鎖マーカー-WFA<sup>+</sup>-M2BP と C 型肝炎ウイルス駆除後肝発癌の関連を既存の因子とともに検討した。1989 年 11 月～2010 年 12 月に当院で IFN を施行しウイルス学的著効(SVR) が得られ、肝細胞癌既往症例・IFN 治療終了後 1 年以内肝発癌症例を除外し保存血清の存在する 238 例を対象とした。WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は、発癌例・非発癌例にかかわらず治療前 1.69(range 0.28-12.04)、治療後 0.80(range 0.17-5.29)と有意に低下していた( $p<0.001$ )。SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は発癌群 1.24(range 0.42-4.40)、非発癌群 0.79(0.17-5.29)有意差を認めた。Cox 比例ハザードにて発癌に寄与する因子を検討したところ年齢 $\geq 60$ (HR 9.824,  $p=0.001$ )、血小板値 $<15.0$ 万(HR 4.438,  $p=0.015$ )、男性(HR 4.668,  $p=0.023$ )、SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP $>2.0$ (HR 4.898,  $p=0.009$ )が有意な因子として抽出された。SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP は SVR 後発癌予測に有用な可能性がある。

研究協力者

山崎一美 長崎医療センター・臨床研究センター・臨床疫学研究室長  
佐々木龍 長崎医療センター・肝臓内科・医師

**A. 研究目的**

C 型慢性肝疾患は慢性肝炎から肝硬変、肝癌への進展をきたす。我が国において C 型肝炎は肝癌の主要な原因となっている。肝癌発生率は背景肝組織と関連し、線維化の進展とともに肝癌発生率は高くなり、肝硬変からの発癌率が最も高い。C 型肝炎の肝組織評価は肝生検で評価される。血清で測定する Mac2 binding protein(M2BP)値は肝線維化ステージと関連していることが以前から報告され、M2BP の糖鎖抗原の変化を測定する WFA<sup>+</sup>-M2BP は、さらなる特異性をもって肝線維化と関連することが

2013 年に報告された(Kuno, et al. Sci. Rep 2013)。

IFN 治療でウイルス学的著効(Sustained virological response: SVR)が得られれば肝発癌は大きく抑制できるが、SVR 症例においても一部発癌例は認められる。当院の SVR 症例において発癌寄与因子を解析したところ年齢、治療後 AFP 値、血小板、飲酒が有意な因子として抽出された。そこで WFA<sup>+</sup>-M2BP を検討項目に追加し、SVR 後発癌予測に有用であるか検討した。

**B. 研究方法**

対象は、独立行政法人国立病院機構長崎医療センターで、1989 年 11 月～2010 年 12 月に IFN を施行し SVR が得られた症例において、HBs 抗原陽性、自己免疫性肝炎/原発性胆汁性肝硬変、観察期間 12 か月未満、肝細胞癌既往、IFN 終了後 1 年以内発癌、少量長期投与例を除外し保存血清が存在する 238 例を対象とした。

WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は IFN 治療前、SVR 判定時、発癌/最終観察時の 3 ポイント測定した。

### C. 研究結果

#### (1) 対象の背景

対象患者 238 名の背景を表 1 に示す。

表 1. 患者背景

年齢(才)	55 (18-75)
男性(%)	147 (61.8)
観察期間(年)	9.1
線維化スコア F 1/2/3/4	104/68/42/24
治療前AST (IU/mL)	60 (12-365)
治療前ALT (IU/mL)	100 (12-519)
Alb (g/dl)	4.3 (2.9-5.5)
T.bil (mg/dl)	0.7 (0.3-1.9)
治療前AFP (ng/mL)	5 (1-200)
治療血小板 (*10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	16.0 (6.4-33.2)
SVR時AST (IU/mL)	20 (10-54)
SVR時ALT (IU/mL)	17 (7-64)
SVR時AFP (ng/mL)	3 (1-46)
SVR時血小板 (*10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	16.8 (6.5-36.3)
IFN regimen(%)	
IFN monotherapy	123(51.6)
PEG-IFN monotherapy	28(11.8)
IFN/PEG-IFN+RBV	87(36.6)
抗HBc抗体陽性	26(10.9)
飲酒(>20g/day)	64 (26.9)

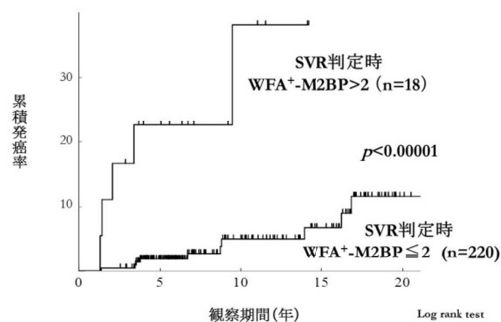
#### (2) WFA<sup>+</sup>-M2BP 値の推移

観察期間中に 16 例の発癌を認めた。

WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は発癌群(n=16)で治療前 2.07(0.99-8.04)、SVR 判定時 1.24(0.42-4.44)、発癌時 0.79(0.41-2.79)、非発癌群(n=222)で治療前 1.68(0.28-12.0)、SVR 判定時 0.79(0.17-5.29)、最終観察時 0.74(0.14-7.24)と発癌・非発癌に関わらず経時的に低下を認めた。SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP 値のみ発癌群・非発癌群で有意差を認めた(p<0.01)。

#### (3) SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP 値と肝発癌

SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP 値 $\leq$ 2.0(n=220)での累積肝発癌率は 5 年で 5.0%に対し、SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP 値 $>$ 2.0(n=18)の症例では 38.1%であった(p<0.0001) (下図)。



SVR判定時WFA<sup>+</sup>-M2BP値と累積発癌率

#### (4) SVR 後発癌に寄与する因子

SVR 後発癌に寄与する因子を検討し単変量解析では年齢・肝線維化・治療前 AFP・Alb・血小板値・飲酒・SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP 値が有意な因子として抽出された。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では年齢 $\geq$ 60(HR 9.824, p=0.001)、血小板値 $<$ 15.0 万(HR 4.438, p=0.015)、男性(HR 4.668, p=0.023)、SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP $>$ 2.0(HR 4.898, p=0.009)が有意な因子として抽出された。

### D. 考察

C 型肝炎ウイルス駆除により肝発癌は有意に抑制される。一方で SVR 後の肝発癌も少なからず報告されている。これまで高齢、男性、高度線維化、飲酒等がリスク因子と報告されており、近年では IFN 治療前・SVR 判定時の AFP 等も予測に有用であることが報告されている。C 型肝炎ウイルス治療の進歩に伴い SVR 率は向上し、新規薬剤の登場によりさらなる著効率の改善が期待される。それに伴い発癌高リスク群で

ある高齢・線維化進展例での SVR 症例が増えることで SVR 後発癌の予測・リスク評価は非常に重要な課題である。

今回われわれは、この新規マーカーが SVR 後発癌予測に有用であるか検討した。

WFA<sup>+</sup>-M2BP 値はウイルス駆除により経時的に低下するが、SVR 判定時の WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は発癌群で有意に高値であった。SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP 値>2.0 の症例では有意に累積肝発癌率が高く、その後の肝発癌予測に有用である可能性が示唆された。

## E. 結論

SVR 判定時 WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は肝発癌を予測するマーカーとして有用である。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ito K, Yotsuyanagi H, **Yatsunami 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.

## 2. 学会発表

なし

## 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