

C型慢性肝炎における WFA⁺-M2BP を用いた非侵襲的肝線維化
および発癌リスク評価に関する研究
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。そこで本研究では WFA⁺-M2BP を用いた非侵襲的肝線維化および発癌リスク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。また、肝生検を施行した C 型慢性肝炎患者 54 例を対象とし、肝生検時の WFA⁺-M2BP による発癌リスクの検討を行い、また M2BP のその後の経時変化と発癌リスクについても検討を行った。肝生検時の WFA⁺-M2BP を用いて検討すると、肝生検による病理診断と同様に、WFA⁺-M2BP 高値の症例において発癌率が高値であった。また、WFA⁺-M2BP の経時変化では M2BP 値が経時的に上昇する症例において発癌率が高値であった。WFA⁺-M2BP は簡便に反復して測定できることから、肝生検にかわる肝線維化診断法および発癌リスクの評価法として有用であると考えられた。

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

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および発癌リスク評価の有用性を検討することを目的とした。

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

B. 研究方法

(1) 肝線維化診断における有用性の検討

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。

(2) 発癌リスク診断における有用性の検討

武蔵野赤十字病院にて肝生検を行い、その後経過をおえた症例のうち、肝生検時の血清を用いて WFA⁺-M2BP の測定が可能であった症例を対象とした。肝生検時の WFA⁺-M2BP 値による累積発癌率を検討した。また、WFA⁺-M2BP の経時的な変化を測定し-M2BP の経時変化と発癌率について検討した。

C. 研究結果

(1) 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⁺-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⁺-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。

(2) 54 例について肝生検時の M2BP を測定することが可能であった。肝生検による Fibrosis stage を用いて累積発癌率を検討すると F3-4 症例において F1-2 症例よりも有意に累積発癌率は高値であった。同様に肝生検時の M2BP を用いて層別化をすると-M2BP:4 以上の症例では 4 未満の症例と比べ有意に発癌率が高値であり、肝生検と同等に精度であった。同様に M2BP の経時変化について検討をすると

-M2BP 年次変化:0.3 以上の症例では 0.3 未満の症例と比較し、発癌率が高値であった。

D. 考察

WFA⁺-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⁺-M2BP は血液サンプルを用いて極めて簡単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⁺-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。

また、WFA⁺-M2BP を用いた発癌リスク評価の検討においても肝生検と同等に、発癌リスクを予測する事が可能であった。また WFA⁺-M2BP は反復して測定することが可能であり、経時変化によっても発癌リスクを評価できることに関して、肝生検を超える有用性があると考えられた。

E. 結論

WFA⁺-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り、また発癌リスク評価法としても有用である。

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**, Arii 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.
 - 8) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, **Izumi N**. Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 2013 Mar; 85 (3):449-458.
 - 9) **Izumi N**, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S,

- Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol.* 2013 Mar; 48 (3):382-390.
- 10) Kudo M, Matsui O, Sakamoto M, Kitao A, Kim T, Ariizumi S, Ichikawa T, Kobayashi S, Imai Y, **Izumi N**, Fujinaga Y, Arie S. Role of Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetriamine Pentaacetic Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Oncology.* 2013 Feb; 84 (Suppl 1):21-27.
- 11) Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, **Izumi N**, Nomura H, Hayashi N, Takehara T. A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res.* 2013 Jan; 43 (1):35-43.
- 12) Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, **Izumi N**. Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: A multicenter study. *J Med Virol.* 2013 Jan; 85 (1):65-70.
- 13) Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, **Izumi N**. Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2013 Jan; 20 (1):72-76.
- 14) Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Enomoto N, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazeki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsushashi H, **Izumi N**, Kudo M. Retreatment with Peginterferon α -2a + Ribavirin in Patients Who Failed Previous Peginterferon α -2b + Ribavirin Combination Therapy. *Dig Dis.* 2012 Dec; 30 (6):554-560.
- 15) Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, **Izumi N**. Significance of a reduction in HCV RNA levels at 4 and 12 weeks in patients infected with HCV genotype 1b for the prediction of the outcome of combination therapy with peginterferon and ribavirin. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov; 12 (1):324.
- 16) Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, **Izumi N**, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. LecT-hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2012 Oct; 56 (4):1448-1456.
- 17) Akiba T, Hora K, Imawari M, Sato C, Tanaka E, **Izumi N**, Harada T, Ando R,

- Kikuchi K, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T. 2011 Japanese Society for Dialysis Therapy Guidelines for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Dialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2012 Aug; 16 (4):289-310.
- 18) Kudo M, Tateishi R, Yamashita T, Ikeda M, Furuse K, Ikeda K, Kokudo N, **Izumi N**, Matsui O. Current Status of Hepatocellular Carcinoma Treatment in Japan. *Clin Drug Investig.* 2012 Aug; 32 (Suppl 2):37-51.
- 19) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, **Izumi N**, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-Wide Association Study Confirming Association of HLA-DP with Protection against Chronic Hepatitis B and Viral Clearance in Japanese and Korean. *PLoS One.* 2012 Jun; 7 (6).
- 20) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, **Izumi N**, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet.* 2012 Jun; 13 (47)
- 21) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, **Izumi N**. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2012 Mar; 56 (3):602-608.
- 22) **Izumi N**. Prediction and prevention of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2012 Mar; 42 (3):226-232.
- 23) Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, **Izumi N**. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response. *Hepatology.* 2012 Jan; 55 (1):20-29.
- 24) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsushashi H, **Izumi N**. Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antivir Ther.* 2011 Oct; 17 (1):35-43.
- 25) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S,

- Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, **Izumi N**, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 2011 Sep; 20 (17):3507-3516.
- 26) Tsuchiya K, Komuta M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, Itakura J, Nakanishi H, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Enomoto N, Sakamoto M, **Izumi N**. Expression of Keratin 19 Is Related to High Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation. *Oncology.* 2011 Jul; 80:278-288.
- 27) Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, **Izumi N**. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 2011 May; 16:685-694.
- 2. 学会発表**
- 1) 黒崎 雅之、**泉 並木**. C型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子 データマイニング解析に基づくC型肝炎の個別化医療. 第15回日本肝臓学会大会シンポジウム2特別発言. 2011.10.20-23. 東京.
- 2) **泉 並木**, 山田 剛太郎、熊田 博光. C型肝炎症例におけるPEG-IFN 2a少量長期投与による肝発癌抑止効果の検討：全国多施設共同研究. 第15回日本肝臓学会大会シンポジウム10. C型肝炎治療の新たな展開. S10-9. 2011.10.20-23. 東京.
- G. 知的所有権の取得状況**
- 1. 特許取得**
なし
- 2. 実用新案登録**
なし
- 3. その他**
なし