

血清 WFA⁺-M2BP を用いた肝細胞癌患者における肝線維化および術後予後予測
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：肝細胞癌患者においても血清 WFA⁺-M2BP は切除検体における肝線維化の重症度に従った上昇を示し、肝線維化マーカーとしての有用性が示唆された。

血清 WFA⁺-M2BP は組織学的肝線維性変化のみならず、肝機能障害による影響も受けており、肝線維化の進行を総合的に反映している可能性が示唆された。血清 WFA⁺-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。組織学的肝硬変は HCC 患者の術後全生存に対する有意な独立危険因子であり、その診断マーカーである血清 WFA⁺-M2BP も同様に独立危険因子であった。

A. 研究目的

新規肝線維化マーカーである血清 WFA⁺-M2BP の肝臓外科領域への臨床応用のため、肝細胞癌患者における診断能を評価し、臨床的な診断基準を構築し、その有用性を示すこと。

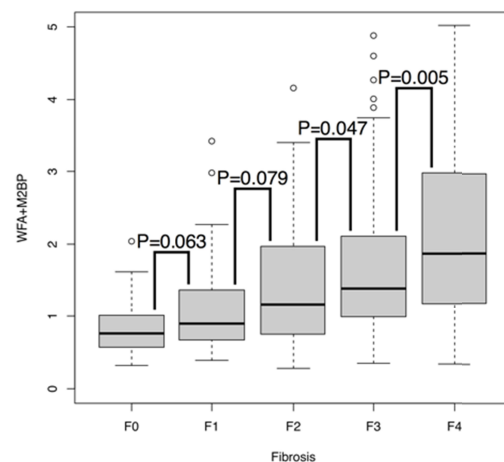
B. 研究方法

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 例の肝細胞癌患者を対象とした。全例で術前採取された凍結血清における WFA⁺-M2BP レベルを FastLec-Hepa 法により測定した。また、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の 20 項目の臨床病理学的因子と術後予後に関する情報を収集した。これらの情報をレトロスペクティブに解析した。

C. 研究結果

(1) 血清 WFA⁺-M2BP の肝線維化の重症度に伴う上昇：

対象症例において血清 WFA⁺-M2BP の cutoff index 値 (COI) は 0.28 から 23.55 までの値をとり、F0、F1、F2、F3 および F4 症例における中央値は、0.76、0.90、1.17、1.39 および 1.87 と有意な上昇傾向を示した。

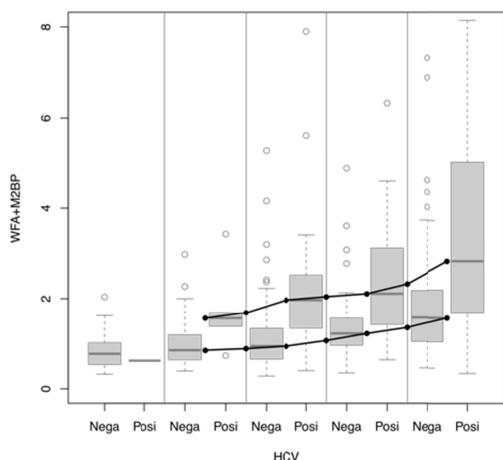


(2) 血清 WFA⁺-M2BP レベルに影響を与える臨床病理学的因子の検討：

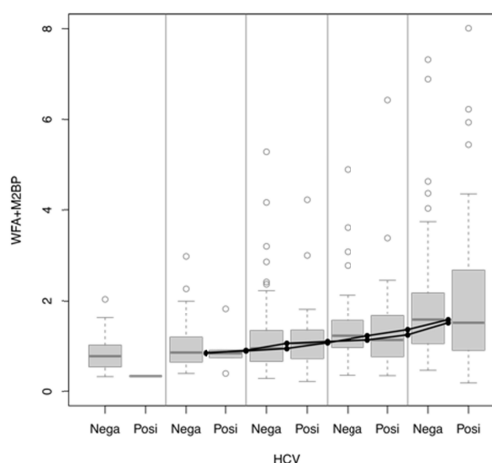
組織学的肝硬変 (F4) に加え、性別 (女性)、HCV 感染 (陽性)、ICG-R15 (>15%)、アルブミン (≤3.5g/mL)、ALT (>65IU/L) および総ビリルビン (>1.5mg/dL) も、血清 WFA⁺-M2BP に対する有意な独立影響因子であった。

(3) 血清 WFA⁺-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⁺-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、いずれの群においても線維化マーカーとして機能することが期待されたが、その値は HCV 陽性群で有意に高値であった。



我々は、HCV 陰性および陽性症例間において血清 WFA⁺-M2BP に関する同一の診断基準を用いるための調整式として、
 $adjusted\ COI = COI\ (if\ HCV\ negative)\ or\ 0.534 * COI\ (if\ HCV\ positive)$
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⁺-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。



(4) 血清 WFA⁺-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⁺-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。

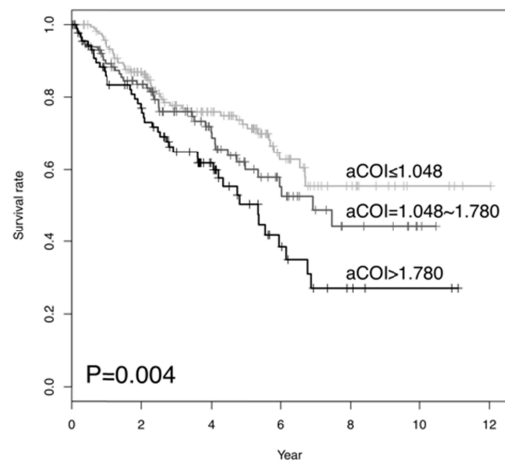
HCV 陰性および陽性症例をそれぞれ対象としたサブグループ解析では、上記診断基準の感度および特異度は両群で同等であった。

(5) 血清 WFA⁺-M2BP による肝細胞癌患者の術後予後予測：

前述の臨床病理学的因子のうち、アルブミン、腫瘍数、血管侵襲と共に組織学的肝硬変 (F4) は術後全生存における有意な独立危険因子であった。そこで、組織学的肝硬変の代わりに血清 WFA⁺-M2BP を用いた肝硬変の予測診断基準である調整 COI>1.780 を用いたところ、これも同様に有意な独立危険因子であった。

調整 COI により ≤1.048、1.048-1.780 および >1.780 の 3 群に層別化したところ、その術後全

生存率は調整 COI の上昇に伴い有意に低下した。



D. 考察

肝硬変は肝切除術における予後危険因子として知られており、術後肝不全の原因として術後生存率を直接的に低下させるとともに、慢性的な組織傷害により肝組織における肝細胞増殖を亢進させることにより、遺伝子変異の蓄積による HCC の多中心性再発率を上昇させる。

血清 WFA⁺-M2BP は、プロテオミクス及びグライコミクスの方法により同定された肝線維化マーカーであり、当研究においても高い診断能を示した。

血清 WFA⁺-M2BP は組織学的肝線維化と同様に HCC 患者の術後全生存における独立危険因子として有意であり、予後危険因子である肝硬変の予測因子として術前評価において有用であると考えられる。

E. 結論

血清 WFA⁺-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として HCC 患者の肝線維化および術後予後を予測する術前因子としての有用性が示唆された。

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) Motomura T, Koga E, **Taketomi A**, Fukuhara T, Mano Y, Muto J, Konishi H, Toshima T, Uchiyama H, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y. Efficacy of splenectomy in preventing anemia in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation is not dependent on inosine triphosphate pyrophosphatase genotype. *Hepatol Res*. 2012 Mar; 42 (3):288-295.
- 3) Uchiyama H, Mano Y, **Taketomi A**, Soejima Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Shirabe K, Maehara Y. Kinetics of anti-blood type isoagglutinin titers and B lymphocytes in ABO-incompatible living donor liver transplantation with rituximab and plasma exchange. *Transplantation*. 2011 Nov; 92 (10):1134-1139.
- 4) Shirabe K, Takeishi K, **Taketomi A**, Uchiyama H, Kayashima H, Maehara Y. Improvement of long-term outcomes in hepatitis C virus antibody-positive patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy in the modern era.

World J Surg. 2011 May; 35
(5):1072-1084.

- 5) Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, **Taketomi A**, Maehara Y. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. J Gastroenterol. 2011 May; 46 (5):705-711.
- 6) Morita K, **Taketomi A**, Shirabe K, Umeda K, Kayashima H, Ninomiya M, Uchiyama H, Soejima Y, Maehara Y. Clinical significance and potential of hepatic microRNA-122 expression in hepatitis C. Liver Int. 2011 Apr; 31 (4):474-484.

2. 学会発表

なし

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