

C 型肝炎患者における WFA+-M2BP 測定の有用性：肝線維化診断能と発がん予測能

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：C 型肝炎患者を対象に、WFA+-M2BP の肝線維化診断能を既存の代替肝線維化マーカーである肝弾性値、血中ヒアルロン酸値、AST 血小板比と比較した。また、発がん予測因子としての有用性は肝弾性値との比較を行った。肝線維化診断能に関し、WFA+-M2BP は血清代替肝線維化マーカーの中では最も良好な成績を示した。一方、肝発がんリスク評価に関し、WFA+-M2BP 測定は肝弾性値測定同程度に発がん予測能の向上に寄与することが期待された。

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 型肝炎患者における WFA+-M2BP 測定の臨床的有用性を、肝線維化診断能と肝発がんリスク評価の 2 点から検討する。

B. 研究方法

順天堂静岡病院消化器内科において、肝生検と FibroScan (R) による肝弾性値測定 (liver stiffness measurement; LSM) を同時に実施し、有効な LSM の測定結果が得られた C 型肝炎患者 78 例を対象に、LSM、血清ヒアルロン酸値 (HA)、AST 血小板比 (APRI)、血中 WFA+-M2BP 値の肝線維化ステージに対する診断能を比較した。また、LSM 測定実施後 6 カ月以上の経過観察期間を有する C 型肝炎患者 252 例を対象に肝発がんに関与する要因を検討した。

C. 研究結果

肝生検病理所見を gold standard として F stage ごとの LSM、HA、APRI、WFA+-M2BP

値を検討すると F stage の進行に伴って LSM、HA、APRI、WFA+-M2BP 値が増加する有意な関係を認めた。ROC 解析での $F \geq 2$ に対する AUROC は LSM、HA、APRI、WFA+-M2BP でそれぞれ 0.85、0.77、0.67、0.71 であった。同様に $F \geq 3$ 、 $F=4$ 予測における AUROC はそれぞれ 0.87、0.79、0.74、0.82 と 0.87、0.75、0.71、0.74 であった。それぞれの線維化ステージで WFA+-M2BP のカットオフを設定した場合、 $F \geq 2$ 予測における WFA+-M2BP は感度 72%、特異度 70%、陽性的中位 88%、陰性的中位 47%、正確度 72% であった。同様に、 $F \geq 3$ 予測では感度 84%、特異度 73%、陽性的中位 74%、陰性的中位 83%、正確度 78% であり、 $F=4$ 予測では感度 67%、特異度 78%、陽性的中位 48%、陰性的中位 89%、正確度 76% であった。

肝発がんに関連する要因の単変量解析では SVR、血中アルブミン値、血小板数と共に、WFA+-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。

WFA+-M2BP と LSM を個別に多変量モデルに投入し検討したところ、WFA+-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。ROC 解析で、WFA+-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⁺-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。SVR 例と非 SVR 例での累積発がん率の検討では、WFA⁺-M2BP で層別化した場合は SVR 例において有意な差が認められ、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。WFA⁺-M2BP と LSM の測定結果の相関では、どちらか一方の測定結果のみが肝発がんリスクのカットオフ値以上を示す不一致例が少なからず存在し、このような不一致例からも肝発がんが認められることが明らかとなった。

D. 考察

WFA⁺-M2BP は LSM、HA、APRI と同様に、組織学的肝線維化ステージと良好な相関関係を示した。肝線維化ステージ診断能は、全体としては LSM が最も良好な成績を示したが、血清マーカーの中では WFA⁺-M2BP の診断能が最も高く、特に F_{≥3} の診断に関しては LSM に近い成績を示した。LSM 測定に高額な機器が必要であることや、肥満例などの測定困難例が存在することを考慮すると、WFA⁺-M2BP は C 型肝炎患者における代替肝線維化マーカーとして有用性が高いと考えられた。同様に WFA⁺-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が、一方で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

C 型肝炎患者における WFA⁺-M2BP 測定は臨床的に有用である。

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.
- 7) Kikuchi T, Hirano K, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Iijima K, **Ichida T**. A study of the effects of the saliva stimulation by nizatidine on dry mouth symptoms of primary biliary cirrhosis. *World J Hepatol*. 2013 Mar; 5 (3):90-96.
- 8) Tsuzura H, Genda T, Sato S, Hirano K, Kanemitsu Y, Narita Y, Kikuchi T, Iijima K, Wada R, **Ichida T**. Association of visceral obesity with high viral load and histological finding in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Intern Med*. 2012 Mar; 52 (15):1665-1673.

2. 学会発表

- 1) 甘楽 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.
- 7) 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組織学的分子マーカー-AKR1B10. 第 99 回日本消化器病学会総会. 2013.03.21. 鹿児島.

H. 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