

新規肝線維化マーカーWFA⁺-M2BP と肝発癌に関する解析
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：新規肝線維化マーカーWFA⁺-M2BP と肝癌発生率との関連について検討した。対象は当院で肝生検を行った HCV 単独感染例 707 例。WFA⁺-M2BP 値は肝線維化ステージを反映しながら、測定値に順じた C 型肝炎の発癌リスクを示した。またさらに WFA⁺-M2BP 値が IFN 治療によりウイルス学的著効 (SVR) 後の発癌予測に有用であるか検討した。SVR 238 例の IFN 治療後 6 か月の WFA⁺-M2BP 値は多変量解析において有意な発癌因子として抽出された。WFA⁺-M2BP は肝線維化マーカーであるとともに、C 型肝炎の発癌リスクを効率よく示した。

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 型肝炎の肝癌発生率は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。肝線維化の評価は肝生検がもっとも信頼できるが、侵襲度も高く、被験者に与える負担は大きい。

肝組織の特異的糖鎖変化をとらえる Mac2 binding protein (WFA⁺-M2BP) が血中で測定できるよることが報告された (Atsushi K, et al. Scientific Reports 3, Article number: 1065doi: 10.1038 / srep01065)。WFA⁺-M2BP が、C 型肝炎患者において有用な測定系となりうるのか検討した。

B. 研究方法

(1) 肝線維化と発癌率の検討

当院で肝生検を行った C 型慢性肝疾患 707 例を対象とした。年齢中央値 57 才、男 352 (49.7%)。F0/1 : 274 例、F2 : 193 例、F3 : 120 例、F4 : 120 例。

(2) IFN 治療ウイルス学的著効 (SVR) 後の発癌予測因子としての有用性

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 年以内の肝発癌症例を除外した 238 例を対象とした。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はずべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

(1) 肝線維化と発癌率の検討

i) WFA⁺-M2BP 値 (COI) は、肝生検の線維化ステージの進展に伴い高値であった (F1 : 1.3±0.1、F2 : 2.2 ±0.1、F3 : 3.3 ±0.2、F4 :

5.2±0.3、p<0.001)。

- ii) WFA⁺-M2BP 値を 3 群に層別化 (<1、1-4、>4) して累積発癌率を検討。5 年でそれぞれ 0%、3.9%、30.5%、10 年 1.1%、14.8%、54.1%、15 年 3.1%、31.6%、77.0%。WFA⁺-M2BP 高値群の発癌率は高く、3 群間に有意差を認めた (p<0.001)。線維化ステージが進展しても WFA⁺-M2BP 低値群の発癌率は低い。
- iii) Cox 比例ハザードにて抽出された発癌リスク因子は WFA⁺-M2BP 高値、F4、AFP 20、高齢、IFN 未治療であった。
- iv) WFA⁺-M2BP と AFP、血小板の発癌予測能を時間依存性 AUROC にて対比したところ、WFA⁺-M2BP が最も有用であった。

- (2) SVR 後の発癌予測因子としての有用性
SVR 判定時 WFA⁺-M2BP 値≤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⁺-M2BP 値>2.0 (n=18) の症例では
38.1% であった (p<0.0001)。多変量解析にお
いても有意なリスク因子として抽出された。

D. 考察

- (1) C 型慢性肝疾患患者の最終転帰は、肝癌死亡
によるところが多い。肝癌の発生率は背景肝の
線維化ステージの進展度に従って高くなる。肝
線維化は肝生検がもっとも信頼される検査法
であるが、患者負担が高く、安易に行えない。
WFA⁺-M2BP は血液検査で行い、20 分以内に
測定結果が得られる。患者負担は極端に軽減さ
れ、迅速に結果説明が行うことができ、肝疾患
診療に大変有用となりうる。
今回われわれは、WFA⁺-M2BP が C 型慢性肝
疾患症例に有用であるか検討した。線維化ステ
ージ進展とともに WFA⁺-M2BP 値は有意に上
昇していた。そして測定値に順じた C 型肝炎
の発癌リスクを示した。WFA⁺-M2BP は、観
血的操作を伴う肝生検の代用として期待され

る。

- (2) C 型肝炎はウイルス駆除により肝発癌が抑
制される。しかし SVR 後の肝発癌も少なから
ず報告されている。高齢、男性、高度線維化、
飲酒等、AFP 値がリスク因子と報告されてい
る。ここに新たな予測因子として WFA⁺-M2BP
も有用であることがわかった。今後新規抗ウイ
ルス剤の台頭により SVR 率は向上し、発癌リ
スクの高いで SVR 症例が増えることが予想さ
れている。効率よく高リスク群を管理するた
めに、WFA⁺-M2BP は期待される。

E. 結論

WFA⁺-M2BP 値は、肝線維化を反映しながら、
C 型肝炎に発癌リスクを示していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Enomoto N, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazeki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, **Yatsuhashi 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.
 - 4) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, **Yatsuhashi H**, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon-alpha in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut.* 2012 Nov; 62 (9):1340-1646.
 - 5) Taura N, Ichikawa T, Miyaaki , Kadokawa Y, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Inoue O, Kinoshita N, Ohba K, Kato H, Ohata K, Masuda J, Hamasaki K, **Yatsuhashi H**, Nakao K. Baseline Serum Cholesterol Is Associated with a Response to Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C Genotype 2. *Gastroenterol Res Pract.* 2012 Nov; 2012:Article ID:317580, 7 pages.
 - 6) Tamada Y, **Yatsuhashi H**, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut.* 2012 May; 61 (5):765-773.
 - 7) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, **Yatsuhashi H**, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos (t) ide analogs in patient with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Feb; 42 (2):139-149.
 - 8) Fujino T, Nakamuta M, Aoyagi Y, Kohjima M, Satoh T, Fukuda M, Ishibashi H, **Yatsuhashi H**, Enjoji M. Early dynamics of viremia in patients with genotype 1b chronic hepatitis C: Peg-IFN α 2a shows earlier viral decline than peg-IFN α 2b in combination therapy with ribavirin. *Med Sci Monit.* 2011 Dec; 17 (12):CR687-691.
 - 9) Miyaaki H, Ichikawa T, **Yatsuhashi H**, Taura N, Miuma S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Tanaka Y, Mizokami M, Nakao K. Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. *Hepatol Res.* 2011 Dec; 41 (12):1216-1222.
 - 10) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A,

Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, **Yatsuhashi 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.

- 11) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, **Yatsuhashi 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.
- 12) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige

S, Adachi H, Hino K, **Yatsuhashi H**, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J Clin Microbiol.* 2011 May; 49 (5):1853-1860.

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