

肝硬変の病因と WFA⁺-M2BP 値の異同（C 型肝硬変と NASH 肝硬変）

髭 修平 札幌厚生病院・第 3 消化器内科・主任部長

研究要旨：新規の肝線維化マーカーとして開発された WFA⁺-M2BP を、C 型肝硬変と NASH 肝硬変の計 54 例で測定し、肝硬変と診断された症例の WFA⁺-M2BP 測定値を比較した。その結果、体重、BMI、GTP に差のある 2 群であったが、その他の背景要因に差を認めない症例群において、C 型肝硬変症例の WFA⁺-M2BP 値が NASH 肝硬変症例に比べ有意に高値の傾向を示した。病因により肝組織内の線維の進展や量的な差を生ずる可能性があり、線維化マーカーの評価の際には病因別に検討する必要があることが示された。

A. 研究目的

本研究班にて開発された新規の肝線維化マーカーである WFA⁺-M2BP の有用性に関して、平成 24 年度（C 型肝硬変症例における M2BP の経時的変動と肝発癌）、平成 25 年度（NAFLD における肝線維化評価と WFA⁺-M2BP の有用性）に研究結果を報告した。それぞれ単一の病因における肝の線維化と WFA⁺-M2BP 測定値には有意な相関関係を認めたと、両群間に WFA⁺-M2BP レベルの差がある可能性が考えられた。

そこで、両群で肝硬変と診断されて登録・検討された症例を抽出し、WFA⁺-M2BP に差がみられるか検討した。

B. 研究方法

(1) 対象症例

本研究班の平成 24 年度研究時の C 型肝炎・肝硬変症例と平成 25 年度研究時の非アルコール性脂肪性肝障害（NAFLD）症例の中から、肝硬変と診断された 54 症例（C 型 38 例、NASH16 例）を検討対象とした。

C 型肝硬変の診断は主に画像により判定され、NASH 肝硬変は全例、肝生検による組織学的

判定を行った。

WFA⁺-M2BP 測定の時期は、C 型肝硬変症例は、2003 年を起点として観察を開始した時期の保存血清を使用し、NASH 肝硬変では肝生検施行と同時期の保存血清を用いた。

(2) 検討項目

両群症例の、年齢、性別、身長、体重、BMI を背景要因として検討した。

血液検査項目は、血小板、PT 活性値、アルブミン、ビリルビン、AST、ALT、コリンエステラーゼ、GTP、総コレステロール、AFP、PIVKA-II、とした。

また、線維化マーカーとして、WFA⁺-M2BP を測定し、さらに FIB-4 index を以下の式により算出し、検討項目に含めた。

$$\text{FIB-4} = \text{年齢 (歳)} \times \text{AST (U/L)} / \text{血小板} \\ (10^9/\text{L}) \times \text{ALT (U/L)}^{1/2}$$

C. 研究結果

(1) C 型肝硬変と NASH 肝硬変の背景

C 型肝硬変症例（HCV 群）は、64.1 ± 9.3（歳）、男/女は 14/24 例、NASH 肝硬変症例（NASH 群）は、65.8 ± 7.2（歳）、男/女は 5/11

例で、両群に差を認めなかったが、体重、BMIは、HCV群では 58.5 ± 9.4 、 23.5 ± 2.8 、NASH群では 71.3 ± 13.5 、 28.9 ± 5.6 と、病態を反映して2群に有意差を認めた。(P<0.01)

(2) 血液検査の2群間比較

両群において、検討項目に示した測定値を比較検討した。GTP値が、HCV群の 50.9 ± 36.7 に対して、NASH群では 90.9 ± 59.0 と有意に高値を示した。(p=0.02)

(3) 線維化マーカーの2群比較

線維化マーカーとして、WFA+-M2BPとFIB-4 indexを測定した。WFA+-M2BPは、HCV群で 7.30 ± 5.72 、NASH群では 3.96 ± 2.71 と両群間に有意差を認めた。(p<0.01)一方、FIB-4 indexは、HCV群 7.13 ± 4.19 、NASH群 6.43 ± 3.48 で差を認めなかった。(p=0.53)

(4) WFA+-M2BP と他の要因の相関

WFA+-M2BP値との相関を示す項目を両群合わせて検討すると、FIB-4 index (r=-0.444)、アルブミン (r=-0.628)、コリンエステラーゼ (r=-0.601)、血小板 (r=-0.431)、総コレステロール (r=-0.363)、ビリルビン (r=0.336)、PT活性 (r=-0.318)が有意 (p<0.05) な相関を示した。

D. 考察

今回の検討では症例数が限られ、また、両者の診断方法も異なるため、正確な比較を行うためには、多数例での検討が必要であるものの、C型肝硬変とNASH肝硬変では、同じ肝硬変症例の比較でもWFA+-M2BP測定値に差がある可能性が示された。

両者の肝障害や線維化進展様式は、病因の違いを反映して異なっている。特にNAFLD症例

ではpericellular fibrosisが組織学的特徴のひとつであるが、肝組織内の線維量としてはさほど多くなれない可能性もある。一方で、C型慢性肝障害症例において、WFA+-M2BP値は肝内の線維化以外に、活動性 (grade) にも比較的良好な相関を示す可能性があり、C型肝硬変症例のWFA+-M2BPは線維化と炎症の総和を反映する可能性も考慮する必要がある。

線維化の指標として用いられるFIB-4 indexは、WFA+-M2BP値と良好な相関を示すが、病因別の検討において、WFA+-M2BP値の場合には、HCV群とNASH群に差を認め、FIB-4は両群で同レベルであった。FIB-4が、年齢、血小板数、AST、ALTから計算で算出される指数であるのに対して、WFA+-M2BPは血液中の糖タンパクを直接測定し線維化と相関するマーカーである点に大きな違いがあるが、前述のように、WFA+-M2BPが線維化以外の要因に影響を受けるかについては、さらなる検討が必要と考えられる。

E. 結論

肝硬変症例におけるWFA+-M2BP測定値は病因によりレベルが異なる可能性が示され、測定の判定には病因を勘案して行う必要が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chuma M, Sakamoto N, Nakai A, **Hige S**, Nakanishi M, Natsuzaka 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 κ B/mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis*. 2014 Feb; 35 (2):272-281.

- 2) 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.
- 3) Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, **Hige S**, Sakamoto M, Kage M, Mizokami M, Narimatsu H. A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep*. 2013 Jan; 3:1065 (Article number).
- 4) Kobayashi T, **Hige S**, Terashita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Nakanishi M, Ogawa K, Chuma M, Sakamoto N, Asaka M. Anemia and thrombocytosis induced by ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2012 Nov; 47 (11):1228-1237.
- 5) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, **Hige S**, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res*. 2012 Oct; 42 (10):958-965.
- 6) 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.
- 7) 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).
- 8) 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).
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, **Hige S**, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res.* 2011 Jun; 41 (6):505-511.

2. 学会発表

- 1) **Hige S**, Karino Y, Kimura M, Arakawa T, Nakajima T, Kuwata Y, Ozeki I, Sato T, Ohmura T, Toyota J. Paradoxical progression of anemia at delayed phase of triple therapy with telaprevir for ITPA non-CC patients with chronic hepatitis C. AASLD The Liver Meeting 2013. 2013.11.05. Washington D.C. USA.
- 2) **髙 修平**、狩野 吉康、小関 至、木村 睦海、荒川 智宏、中島 知明、桑田 靖昭、赤池 淳、佐藤 隆啓、大村 卓味、豊田 成司. C型慢性肝炎に対する simeprevir 併用治療の有効性 -telaprevir 併用との比較. 第 17 回日本肝臓学会大会 (肝臓. 54 (Suppl 2):A621). 2013.10.10. 東京.
- 3) **髙 修平**、狩野 吉康、豊田 成司. C型肝炎に対する 3 剤併用療法における治療成績と至適投与量の検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. SY1-10. (肝臓. 54 (Suppl 1):A20). 2013.06.06. 東京.

- 4) **髙 修平**、小関 至、木村 睦海、荒川 智宏、中島 知明、桑田 靖昭、佐藤 隆啓、大村 卓味、狩野 吉康、豊田 成司. ラミブジン耐性アデホビル併用 B 型肝炎に対する耐性出現の検討. 第 39 回 日本肝臓学会東部会. 一般演題-B 型肝炎 1 (O-4). 2012.12.06. 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