

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

長崎県肝炎医療助成制度からみた C 型肝炎患者の現況

研究分担者 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 肝線維化ステージの血液踏査マーカーである M2BPGi は肝発癌リスクも反映していることを報告した。今回は新規コホートを追加して診断能について再評価した。対象は 1992 年 1 月から 2015 年 9 月に肝生検して HCVRNA 陽性の C 型肝炎慢性肝疾患 1,259 例とした。このうち 1992 年 1 月から 2003 年 12 月までに肝生検し報告した先行コホート (C1) (Hepatology (2014)) 707 例と 2004 年 1 月から 2015 年 9 月に肝生検した新規コホート (C2) 522 例を対象とし、線維化診断能の比較検討をした。C1、C2 の肝線維化ステージごとの M2BPGi (中央値[quantile]) は F1 : 1.1[0.6, 1.7] vs 1.0[0.7, 1.5]、F2: 1.9[1.4, 2.7] vs 1.6[1.1, 2.4]、F3 : 2.7[1.8, 4.2] vs 2.6[1.6, 4.1]、F4: 4.4[2.5, 6.8] vs 3.8[2.1, 4.9]といずれも統計学的な差異はなかった。新規コホートにおいても M2BPGi における肝線維化ステージの診断能は同等の結果が得られた。

共同研究者

山崎一美 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター臨床疫学研究室長

A. 研究目的

M2BPGi は慢性肝疾患の肝線維化ステージを血液検査で簡便に測定する糖鎖転移マーカーとして評価されている。我々はその有用性を報告したが (Hepatology 2014)、今回は新規コホートを設定して線維化マーカーとしての再現性があるのか検討した。

B. 研究方法

1992 年 1 月～2015 年 9 月に当科で肝生検を施行した C 型肝炎慢性肝疾患 1,524 例のうち、HBs 抗原陽性、大量飲酒家、AIH/PBC 合併、観察期間 180 日未満を除外した 1,259 例を対象とした。1992 年 1 月から 2003 年 12 月までに肝生検し報告した先行コホート (C1) (Hepatology(2014))707 例と 2004 年 1 月から 2015 年 9 月に肝生検した新規コホート (C2) 522 例を対象とした。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

対象者の背景を表 1 に示す。

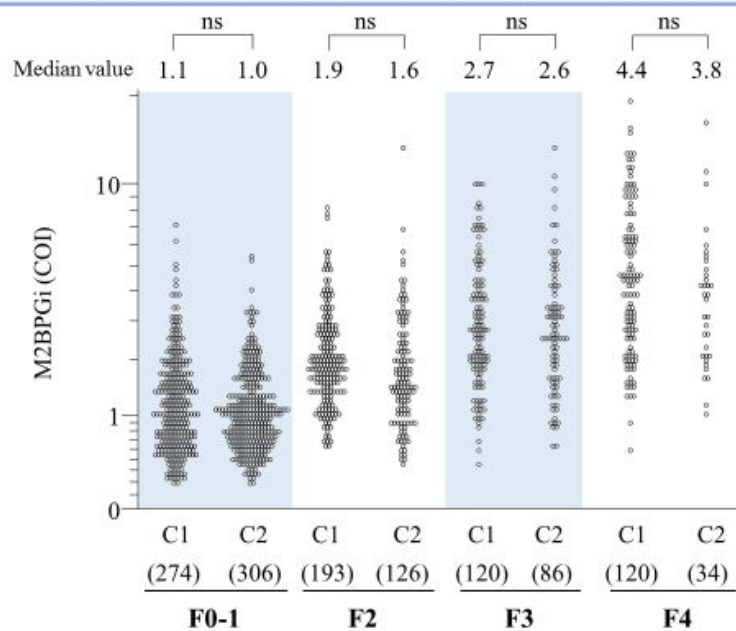
C1 群、C2 群の男性はそれぞれ 351 例 (49.6%)、238 例 (43.1%)、年齢はそれぞれ 57.3 歳 (19-81 歳) と 58.6 歳 (22 - 81 歳)。肝線維化ステージは C1 群で F0-1 : 274 例 (38.8%)、F2 : 193 例 (27.3%)、F3 : 120 例 (17.0%)、F4 : 120 例 (17.0%)、C2 群で F0-1 : 306 例 (55.4%)、F2 : 126 例 (22.8%)、F3 : 86 例 (15.6%)、F4 : 34 例 (6.2%) と C2 群は高度線維化進展例が少なかった ($p < 0.01$)。C1 群、C2 群のアルブミン値はそれぞれ 4.2g/dL (2.7 - 5.3) と 4.3g/dL (2.7 - 5.4)、FIB4 はそれぞれ 2.18 (0.3 - 27.13)、2.11 (0.41 - 14.96)、M2BPGi はそれぞれ 1.9 (0.2 - 19.2) と 1.3 (0.2 - 16.2) であった。

各線維化ステージごとで M2BPGi を比較検討した (図 1)。C1、C2 の肝線維化ステージごとの M2BPGi (中央値[quantile]) は F1 : 1.1[0.6, 1.7] vs 1.0[0.7, 1.5]、F2: 1.9[1.4, 2.7] vs 1.6[1.1, 2.4]、F3 : 2.7[1.8, 4.2] vs 2.6[1.6, 4.1]、F4: 4.4[2.5, 6.8] vs 3.8[2.1, 4.9]といずれも統計学的な差異はなかった。

(表1) Demographic, clinical characteristics of the patients in the preceding set (C1) and that of validation set (C2)

| | C1 | C2 |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| No. of patients | 707 | 552 |
| Entry period | Jan 1992-Des 2003 | Jan 2004 – Sep 2015 |
| Age (years), medium | 57.3 (19 – 81) | 58.6 (22 – 81) |
| Male (N, %) | 351 (49.6%) | 238 (43.1%) |
| Fibrosis 0-1 / 2 / 3 / 4 N % | 274 / 193 / 120 / 120 (38.8 / 27.3 / 17.0 / 17.0) | 306 / 126 / 86 / 34 (55.4 / 22.8 / 15.6 / 6.2) |
| Platelet count (*10 ³ /mm ³) | 156 (30 – 391) | 171 (55 – 360) |
| Albumin (g/dL) | 4.2 (2.7 – 5.3) | 4.3 (2.7 – 5.4) |
| Bilirubin (mg / dl) | 0.7 (0.1 – 7.8) | 0.7 (0.2 – 7.8) |
| AST (IU/mL) | 53 (11 – 422) | 49 (14 – 953) |
| ALT (IU/mL) | 82 (1 – 1057) | 59 (8 – 1105) |
| AFP (ng/mL) | 6 (1 – 510) | 5 (1 – 810) |
| APRI | 1.08 (0.15 – 17.83) | 0.87 (0.16 – 16.20) |
| FIB-4 | 2.18 (0.3 – 27.13) | 2.11 (0.41 – 14.96) |
| M2BPGi | 1.9 (0.2 – 19.2) | 1.3 (0.2 – 16.2) |

(図1) Scatter plot of patients with different M2BPGi level compared with preceding set (C1) and validation set (C2), stratified by the liver fibrosis stage.



D. 考察

慢性肝疾患は肝線維化の進展に伴い肝発癌リスクが上昇する。肝線維化の診断は、肝生検がゴールドスタンダードであるが、侵襲度が高いという欠点がある。M2BPGiは肝線維化に伴う糖鎖変化を血液検査で検出し簡便に行える。M2BPGi値はC型肝炎

の肝線維化ステージ診断に有用であり、肝癌の発癌リスクを示すことができると多数の報告がある。

われわれはさらにM2BPGiの線維化ステージ診断能の再現性について新規コホートを用いて評価した。各線維化ステージにおいてC1群、C2群の間にM2BPGi値に差

異はなかった。肝線維化診断能として有用であると考えた。

M2BPGi は観血的操作を伴う肝生検の代用として期待される。

E . 結論

新規コホートにおいても M2BPGi は肝線維化ステージ診断能において有用であった。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Kawado M, Hashimoto S, Oka SI, Fukutake K, Higasa S, Yatsunami H, Ogane M, Okamoto M, Shirasaka T. Clinical Improvement by Switching to an Integrase Strand Transfer Inhibitor in Hemophiliac Patients with HIV: The Japan Cohort Study of HIV Patients Infected through Blood Products. *Open AIDS J.* 2017 Apr 26;11:18-23.

2) Nakao Y, Hashimoto S, Abiru S, Komori A, Yamasaki K, Nagaoka S, Saeki A, Bekki S, Kugiyama Y, Kuroki T, Ito M, Nakao K, Yatsunami H. Rapidly growing, moderately differentiated HCC: A clinicopathological characteristic of HCC occurrence after IFN-free DAA therapy? *J Hepatol.* 2017 Nov 13. (in press)

3) Tamori A, Abiru S, Enomoto H, Kioka K, Korenaga M, Tani J, Enomoto M, Sugiyama M, Masaki T, Kawada N, Yatsunami H, Nishiguchi S, Mizokami M. Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving direct-acting antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2017 Nov 30. (in press)

4) Asahina Y, Itoh Y, Ueno Y, Matsuzaki Y, Takikawa Y, Yatsunami H, Genda T, Ikeda F, Matsuda T, Dvory-Sobol H, Jiang D, Massetto B, Osinusi AO, Brainard DM, McHutchison JG, Kawada N, Enomoto N. Ledipasvir-Sofosbuvir for Treating Japanese Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Liver Int.* 2018 Jan 3. (in press)

2 . 学会発表

予定あり

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし