<特集>

『肝線維化・脂肪化診断の進歩と将来展望』

肝線維化の血清マーカー

豊田 秀徳* 熊田 卓 多田 俊史

索引用語： 肝線維化 肝発癌予測 血清マーカー

はじめに

肝線維化はびまん性肝疾患の基本的な病態であり、その程度は病態の進行と相関する。高度の肝線維化は肝硬変への移行を意味し、かつ肝細胞癌発生の高リスクを示唆するものである。さらに進んで、さまざまな肝疾患において肝の線維化の程度は全死亡率を含めた予後に強く相関するという報告がされている^{1)~3)}。

従来、肝線維化の評価は原則として肝生検による組織診断によっていた。しかしながら、肝生検にともなう出血等のリスク、針生検の場合にみられるサンプリングエラーの問題、病理医による組織学的診断の乖離等、肝生検による肝線維化の診断にはさまざまな問題点がある。また、肝疾患にともなう線維化の進行や、C型肝炎症例におけるウイルス排除(SVR)後もしくはB型肝炎症例における核酸アナログ内服後の肝線維化の変化、さらに進んで今後臨床使用が期待される肝線維化改善薬の使用時における肝線維化の改善など、動的に変化する肝線維化に対応して複数回肝生検を行ってモニタリングするのは現実的ではない。

今までにさまざまな肝線維化の非侵襲的な指標が提唱され、その臨床的有用性が評価されてきた。これらは血清マーカーおよびその組み合わせによるものと画像診断機器によるものとに大別されるが、本稿では、そのうち血清マーカーによる肝線維化の評価について概説する。なお、血清マーカーによる肝脂肪化診断については、肝の脂肪化を示唆するマーカーや非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の存在を示唆するマーカーがいくつか報告されているもののいずれも純粋に「肝脂肪化の程度」に相関するものではなく、画像診断による脂肪化の程度の評価に匹敵するマーカーは未だないと

考えられるため、ここでは割愛したい。

血液検査による肝線維化の評価

血液検査を用いた肝線維化の評価は2つに大別される。すなわち、その値が単独で肝線維化を直接反映するとされる direct marker と、線維化とは直接的には関係しない検査値を組み合わせて肝線維化の指標とする線維化予測モデル(indirect marker)である。いずれも多数の報告があるが、ここでは主に日常臨床で使用されていると考えられるものを中心に述べてい

1. 単独で用いられる肝線維化血清マーカー

ヒアルロン酸、IV型コラーゲン・IV型コラーゲン-7S、III型プロコラーゲンN末端ペプチド(P-III-P)、M2BPGI等が現在主に臨床で使用されている肝線維化マーカーといえる。このうち、ヒアルロン酸は最もよく使用されてきた肝線維化血清マーカーであり、肝線維化ステージをよく反映するとされる。肝線維化が進展するにつれ、肝臓内の伊東細胞や線維芽細胞でのヒアルロン酸の産生が亢進し、さらに肝内での代謝を行う類洞内皮細胞の毛細血管化によりヒアルロン酸の処理能が低下することで血清中の濃度が上昇するとされている⁴⁾。一方、ヒアルロン酸は関節リウマチや強皮症などの炎症性疾患や腎機能障害でも上昇するため、その解釈には注意が必要である。また飲水や食事によってその値が上昇すること、また胃切除後の症例においても高値となることが知られている。

IV型コラーゲン・IV型コラーゲン-7Sは消化管、皮膚、筋肉、腎糸球体、肺胞などに多く存在する細胞外マトリックスの主要成分の1つであり、各臓器における組織の形態の形成や保持のために創傷治癒などの過程で役割を担っている。慢性肝疾患においてIV型コラーゲン・IV型コラーゲン-7Sは肝の線維化の進行とともに上昇する。これらは肝類洞の基底膜に存在するもので

大垣市民病院消化器内科

*Corresponding author: hmtoyoda@spice.ocn.ne.jp

Fig. 1 Serum M2BPGi levels and the prevalence of the presence of non-hypervascular hypointense nodule during hepatolibiary phase of Gd-EOB-DT-PA-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis without a history of HCC (n = 492).

あるが、正常の肝臓の類洞では基底膜は欠損している。肝線維化の進展にともなって類洞内の肝星細胞や肝実質の肝細胞から基底膜成分が分泌されて沈着し、類洞内皮細胞に基底膜が形成されてIV型コラーゲン・IV型コラーゲン-7Sが上昇する⁵⁽⁶⁾。IV型コラーゲンは慢性肝炎における線維化の早期から漸増し⁷⁾、肝線維化の進展にともなって上昇する。またアルコール性肝障害やNASH⁷⁽⁸⁾においても線維化の進展にともなった上昇が報告されているが、肺線維症など他の線維性の慢性疾患でも上昇し、また腎症などのmicroangiopathyを有する糖尿病患者⁹⁾でも上昇が報告されている。

III型プロコラーゲンN末端ペプチド(P-III-P)は、III型コラーゲンが産生される際に前駆体であるIII型プロコラーゲンから切り離されるペプチドであり、線維化の進展や改善にともないIII型プロコラーゲンの産生・分解が亢進した状態で増加する。炎症を反映しやすく、肝疾患の場合急性肝炎の急性期にも高値を呈する。慢性肝炎・肝硬変においては、肝内の炎症に影響され、肝硬変であっても炎症が軽い場合は低値となりやすい¹⁰⁾。一方で、アルコール性肝障害ではその他の肝疾患より高値を呈することが多く、NASHにおいても高値を示す¹⁰⁾。また腎糸球体での増加と排泄障害により、糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全でも高値を示す¹¹⁾。

これらの線維化マーカーを含めた各種の線維化マーカーの肝線維化の診断能については、病因別・線維化の程度別にAUROC・感度・特異度をまとめた孝田の大変優れた総説があり¹²⁽¹³⁾、これを参照されたい。

一方M2BPGi(WFA⁺-M2BP)は、近年わが国で新し

く開発された肝線維化マーカーであり、肝星細胞から分泌されていることが最近報告されている¹⁴⁾。本マーカーはB型肝炎¹⁵⁾・C型肝炎¹⁶⁾・脂肪肝(NAFLD)/NASH⁷⁾・自己免疫性肝炎¹⁸⁾・原発性胆汁性胆管炎¹⁹⁾など、さまざまな肝疾患において良好に肝線維化を反映することが報告されている。肝線維化評価のためのM2BPGi値のカットオフは病態によりさまざまに報告されており、病態によってそのカットオフ値が異なることが示唆されている。さらに加えて、M2BPGiは肝疾患における肝細胞癌の発生率や肝細胞癌根治治療後の再発率との関連も報告がされており^{20)~24)}、より「肝発癌リスクの観点からの肝線維化」の指標としてのマーカーである可能性が考えられる。特にYamasakiらはC型慢性肝炎症例において、病理組織学的には同じF4の肝線維化を示す症例であっても、M2BPGi値の違いによりその後の肝細胞癌の発生率に違いが見られることを示した²²⁾。またSasakiらはインターフェロン治療によるC型肝炎SVR後の症例において、SVR時のM2BPGi値を用いたその後の肝細胞癌発生率のリスク評価における有用性を報告している²⁵⁾。われわれのC型肝炎症例における検討でも、M2BPGi値とEOB-MRI肝細胞相における非濃染結節との相関を確認しており(Fig. 1)、これらの結果は肝線維化マーカーであるM2BPGiが「肝発癌」と密接に関連している可能性を示唆している。

2. 複数の検査値を用いた肝線維化血清マーカー(肝線維化指標)

上記の肝線維化の評価そのものを目的として測定する血清マーカーとは異なり、これらは複数の血液検査結果を用いて肝線維化の評価をすることを目的とした指標(index)である。これも多数の指標が提唱されており、それらの肝線維化の診断能については、単独マーカーと同様に病因別・線維化の程度別にAUROC・感度・特異度をまとめた孝田の優れた総説があり¹²⁽¹³⁾参照されたい。それぞれの指標はB型肝炎・C型肝炎・NAFLDなど、もともと1つの成因の疾患群でdevelopされ、そのいくつかは他の成因群においてもvalidationの報告がみられる(Table 1)。

これらの肝線維化指標には通常日常診療の検査時に毎回測定する血液検査結果のみをその計算式に用いているものもあるが、わが国における通常診療ではあまり測定しない採血項目を計算式に含んでいるもの、線維化マーカー(direct marker)そのものが計算式に含まれるもの、計算式がPatentとなっているものもある(Table 2)。現実にはわが国の日常診療でよく用いられる

Table 1 Liver fibrosis indices calculated based on the laboratory data.

Etiology in which the index was developed	Index (reported year)	Etiologies in which the index was validated
Hepatitis B	Hui score (2005) Zeng score (2005)	
Hepatitis C	APRI (2003) FIB-4 index (2007) FibroIndex (2007) FibroMeters (2005) Fibrospect II (2004) Fibrotest (2001) Forns index (2002) GUCI (2005) HepaScore (2005) Lok index (2005) Virahep-c model (2006)	Hepatitis B・NAFLD Hepatitis B・NAFLD Hepatitis B・NAFLD Hepatitis B NAFLD NAFLD
NAFLD	BARD score (2008) NAFLD fibrosis score (2007)	
Mixed	ELF score	

NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease.

Table 2 Liver fibrosis indices and required laboratory data for calculations.

*Liver fibrosis indices calculated solely based on the laboratory data that are measured routinely. APRI・FIB-4 index・FibroIndex・Forns index・GUCI・Lok index・Virahep-c model・BARD score・NAFLD fibrosis score
*Liver fibrosis indices including laboratory data that are not measured routinely or liver fibrosis markers. Hui score・Zeng score・FibroMeters・Fibrospect II・Fibrotest・HepaScore・ELF score
*Liver fibrosis indices that require patient age for calculation. Zeng score・FIB-4 index・FibroMeters・Fibrotest・Forns index・HepaScore・Virahep-c model・NAFLD fibrosis score・ELF score
*Liver fibrosis indices that are patented and calculation formula are covered. FibroMeters・Fibrospect II・Fibrotest・HepaScore・ELF score

肝線維化指標は APRI・FIB-4 index・Forns index であろうか。

これら肝線維化指標のなかには、その計算式に年齢が含まれているものも多く、この点も注意が必要と思われる。肝線維化をきたす疾患の有無にかかわらず年齢は増加するので、計算式に従えば加齢により線維化が進行することになる。ひるがえって肝細胞癌発生の大きなリスク因子の1つが年齢であることを鑑みると、計算式に年齢が含まれていることは肝発癌予測の観点からの線維化マーカーとしての有用性は増すのかもしれない。いずれにしても、計算式に年齢を含んだ指標

を用いる場合にはそれを認識しておく必要があろう。

また、日常の検査値を用いた肝線維化指標の多くは AST・ALT 値を含んでいる。このためウイルス肝炎の場合には抗ウイルス療法、すなわち B 型肝炎における核酸アナログ内服時や C 型肝炎におけるウイルス排除によって AST・ALT 値が正常化すると、その値は大きく変化することが予想される。この場合に、肝線維化指標がそのまま肝線維化の予測能を維持しているかどうかは検証が必要である。Tachi らは C 型肝炎 SVR 後の症例において、ウイルス排除後も線維化指標が肝の線維化を正しく判定できるかを APRI・FIB-4 index・

Table 3 Ability of APRI・FIB-4 index・Forns index to predict histological liver fibrosis more than 5 years after SVR (n = 115) (from reference 26).

1) Prediction of METAVIR F0 ~ F1 and F2 ~ F4							
Fibrosis markers	AUROC	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy
APRI	0.8696	0.43	88.0	76.7	51.2	95.8	79.1
FIB-4 index	0.8067	2.22	92.0	65.6	42.6	96.7	71.3
Forns index	0.8604	5.97	92.0	68.9	45.1	96.9	73.9

2) Prediction of METAVIR F0 ~ F2 and F3 ~ F4							
Fibrosis markers	AUROC	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy
APRI	0.8861	0.54	81.3	83.8	44.8	96.5	83.5
FIB-4 index	0.8125	2.29	93.8	63.6	29.4	98.4	67.8
Forns index	0.8567	6.07	93.8	66.7	31.3	98.5	70.4

APRI・FIB-4 index・Forns index were calculated based on the laboratory data measured at the liver biopsy more than 5 years after SVR.

- Patients who developed HCC after SVR (n = 21)
- Patients who did not develop HCC after SVR (n = 501)

Fig. 2 APRI, FIB-4 index, and Forns index evaluated at SVR24 (24 weeks after the end of anti-HCV therapy) in SVR patients in whom HCC developed after SVR and those in whom HCC did not develop (n = 522).

Forns index について検証し、それぞれが AUROC0.8 以上をもって SVR 後も肝線維化を予測できるが、その線維化評価のためのカットオフ値は修正が必要であることを報告している²⁶⁾(Table 3)。

どれをどう用いるべきか

既述のごとく、direct marker・indirect marker を含めて、実にさまざまな肝線維化マーカーが報告・提唱

されている。それでは実地臨床において、どのマーカーをどのように用いればいいのであろうか？ 実際の肝内の線維化の程度を肝線維化血清マーカーで精確に評価することは、組織学的な肝線維化そのものの評価の難しさも相まってはなはだ困難である。肝線維化が肝疾患患者における合併症や生命予後に関係するために重要であるという事実を考えれば、日常臨床においてはより精確に組織学的な肝線維化を予測すること以上

検査項目	検査結果
検査部へのコメント	
採血者へのコメント	
BMI	計算不能
溶血	
乳白	
生化学コメント1	
生化学コメント2	
生化学コメント3	
TTT	10.4 H
ZTT	31.1 H
AST	41 H
ALT	38 H
r-GTP	59 H
T-BIL	0.7
D-BIL	0.3
ALP	456 H
CHE	103 L
LDH	213
CRE	0.98
TP	8.2
ALB	3.3 L
A/G	0.67 L
T-CHO	145
NA	137
K	4.0
CL	103
ジブチンC(院内)	0.75
身長	
体重	
Fib4-index	3.5 H
eGFRcreat	58.12 L
eGFRcys	96.48
CRP定量	0.34 H

Fig. 3 Laboratory results on the electronic medical record display in routine clinical practice. FIB-4 index, one of the liver fibrosis indices is expressed on the list of results by automated calculation.

にどの線維化マーカーがより合併症の予測・リスク評価や予後予測に役立つかの観点から、その有用性を評価すべきであろう。

肝線維化マーカーを用いた静脈瘤・静脈瘤破裂のリスク評価については過去にいくつかの研究があり^{27)~29)}、前2者はFibrotestが、後者はLok indexとForns indexが有用であったと報告している。しかしこれらはいずれも欧米からの報告であり、わが国における検討が必要である。一方、肝線維化評価の最大の目的の1つは肝細胞癌発生リスクの把握である。肝線維化が肝細胞癌発生の主要な危険因子であることはよく知られた事実である。特に近年C型肝炎に対するDirect-acting antiviralsによるインターフェロン・フリー治療が行われ、治療したほとんどの症例でSVRが達成されていることとともなって、治療後の肝細胞癌の発生、そのための

リスク評価・サーベイランスが問題になっている。先述のごとく治療終了時のM2BPGi値がインターフェロン治療によるSVR後の肝発癌の予測因子となることが報告されている²⁵⁾が、現在までにSVR後の肝発癌リスクについては多くの報告があり、高齢・男性・飲酒・糖尿病等の因子とならんで肝線維化はSVR後肝細胞癌発生の主要な危険因子とみなされている。われわれの検討でも同様に肝線維化指標としてFIB-4 indexを用いた場合に、この指標がSVR後の肝発癌の有意な高リスク因子となることを確認したが³⁰⁾、一方SVR後肝発癌の「低リスク」因子としての肝線維化(の軽さ)を把握するのに最もよい指標はForns indexであった³¹⁾(Fig. 2)。このように、最も有用な肝線維化指標は必ずしも同一とは限らず、その目的によって異なる可能性が高い。実地臨床において肝線維化・肝硬変の合併症のうちの何を予測したいのか、そのためにはどの指標がより精確で有用かは、それぞれの目的によって今後も検討して行く必要がある。

おわりに

血清マーカーによる非侵襲的な肝線維化評価について概説した。さまざまなマーカーが報告・提唱されているが合併症・生命予後予測の観点からみた最適な肝線維化マーカーは、その病因・合併症の種類・患者の状態によって異なると考えられる。最も「肝線維化」を反映するマーカーは1つであろうが、目的別に最も優れたマーカーは決して同一ではない可能性が高く、それぞれの場合に応じた肝線維化マーカーの使い分けが必要であろう。またB型肝炎・C型肝炎・NAFLD・C型肝炎SVR後など、肝線維化の成因・状態によっても最も優れたマーカーは変わりうると思われる。どの場合にどのマーカーが有用であるかは、それぞれにおいて今後更なる検討が必要である。

一方日常の採血データに基づいて算出される肝線維化指標は、繰り返しシリアルに評価ができるという大きなadvantageがある。われわれの施設では電子カルテの採血結果欄にその日の採血データから自動計算されるFIB-4 indexを載せることにより(Fig. 3)線維化の目安とし、腫瘍マーカーとともに特に肝細胞癌サーベイランスに役立っている。このような利用法は非侵襲的線維化マーカーならではの利点であり、日常臨床において果たす役割は大きいものと思われる。

文 献

- 1) Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: cause of death and analysis based on the FIB-4 index. *J Gastroenterol* 2016; 51: 380—389
- 2) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but not other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with non-alcoholic fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2015; 149: 389—397
- 3) Ito T, Kumada T, Toyoda H, et al. FIB-4 index for assessing the prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class A liver function. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1311—1319
- 4) Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. Serum hyaluronan as a disease marker. *Ann Med* 1996; 28: 241—253
- 5) Hahn E, Wick G, Pencev D, et al. Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: collagen type IV, laminin, and fibronectin. *Gut* 1980; 21: 63—71
- 6) Murawaki Y, Ikuta J, Koda M, et al. Serum type III procollagen peptide, type IV collagen 7S domain, central triple-helix of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with chronic viral liver disease: relationship to liver histology. *Hepatology* 1994; 20: 780—787
- 7) Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the severity of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *J Gastroenterol* 2007; 42: 375—381
- 8) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DE, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434—438
- 9) Matsumoto E, Matsumoto G, Ooshima A, et al. Serum type IV collagen concentrations in diabetic patients with microangiopathy as determined by enzyme immunoassay with monoclonal antibodies. *Diabetes* 1990; 39: 885—890
- 10) 上野隆登, 鳥村拓司, 犬塚貞孝, 他. 各種肝疾患における血清タイプ III プロコラーゲン N ペプチド, ラミニンの変動と肝免疫組織学的検討. *肝臓* 1989; 30 : 429—438
- 11) Keller F, Rehbein C, Schwarz A, et al. Increased procollagen III production in patients with kidney disease. *Nephron* 1988; 50: 332—337
- 12) 孝田雅彦. 血清肝線維化マーカーと肝線維化予測モデル. *肝胆膵* 2012 ; 65 : 267—275
- 13) 孝田雅彦. 血清線維化マーカーとスコア診断. *肝胆膵* 2016 ; 73 : 993—1000
- 14) Bekki Y, Yoshizumi T, Shimoda S, et al. Hepatic satellite cells secrete WFA⁺-M2BP; its role in biological interactions with Kupffer cells. *J Gastroenterol Hepatol* (in press)
- 15) Ishii A, Nishikawa H, Enomoto H, et al. Clinical implication of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein in treatment naïve chronic hepatitis B. *Hepatol Res* (in press)
- 16) Ura K, Furusyo N, Ogawa E, et al. Serum WFA (+)-M2BP is a non-invasive liver fibrosis marker that can predict the efficacy of direct acting anti-viral-based triple therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 114—124
- 17) Abe M, Miyake T, Kuno A, et al. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015; 50: 776—784
- 18) Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, et al. Clinical significance of serum Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein level and high-sensitivity C-reactive protein concentration in autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2016; 46: 613—621
- 19) Umemura T, Joshita S, Sekiguchi T, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein level predicts liver fibrosis and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 854—864
- 20) Ichikawa Y, Joshita S, Umemura T, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein may predict liver fibrosis and progression to hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* (in press)
- 21) Kim SU, Heo JY, Kim BK, et al. Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predicts the risk of HBV-related liver cancer devel-

- opment. *Liver Int* (in press)
- 22) Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, et al. Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology* 2014; 60: 1563—1570
 - 23) Tamaki N, Kurosaki M, Kuno A, et al. Wisteria floribunda agglutinin positive human Mac-2-binding protein as a predictor of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Hepatology Res* 2015; 45: E82—E88
 - 24) Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Serum WFA⁺-M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection. *Liver Int* 2016; 36: 293—301
 - 25) Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein values predict the development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C after sustained virological response. *PLoS One* 2015; (10): e0129053
 - 26) Tachi Y, Hirai T, Toyoda H, et al. Predictive ability of laboratory indices for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after the eradication of hepatitis C virus. *PLoS One* 2015; (10): e0133515
 - 27) Thabut D, Trabut JB, Massard J, et al. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006; 26: 271—278
 - 28) Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009; 50: 59—68
 - 29) Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol* 2010; 53: 630—638
 - 30) Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1183—1189
 - 31) Toyoda H, Tada T, Tachi Y, et al. Liver fibrosis indices for identifying patients at low risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of HCV. *Antivir Ther* (in press)

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Serum markers of liver fibrosis

Hidegori Toyoda, Takashi Kumada, Toshifumi Tada

Key words: liver fibrosis risk assessment of hepatocellular carcinoma serum markers

Kanzo 2018; 59: 377—383

Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital

*Corresponding author: hmtoyoda@spice.ocn.ne.jp