

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 魚嶋 晴紀



論 文 題 目

「Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein in decompensated cirrhosis」

(非代償性肝硬変における Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein の有用性)

指 導 教 授 承 認 印

小泉 和之郎



# Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein in decompensated cirrhosis

(非代償性肝硬変における Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein の有用性)

北里大学医学部 消化器内科学  
魚嶋 晴紀

## 背景と目的

Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA<sup>+</sup>-M2BP) は、タンパク質の量的変化をとらえていたこれまでの肝線維化マーカーと異なり、線維化の進展に伴って変化するタンパク質上の糖鎖構造をとらえる新しい種類のマーカーである。慢性肝炎、とくにC型肝炎から肝がんに至る過程は、肝の線維化進展の過程としてとらえることができるため、線維化の段階を早期に正確に判定することは発がん防止に役立ち、WFA<sup>+</sup>-M2BPは非侵襲性の新規マーカーとして注目されている。

本線維化マーカーにおけるこれまでの臨床評価では、肝生検による組織学的線維化分類 (F1~F4) と高い相関が確認されている。とくに線維化マーカーの最も重要な意義であるF3 (慢性肝炎) とF4 (肝硬変) の鑑別能において従来マーカー (ヒアルロン酸、IV型コラーゲン) よりも優れていることが報告されている。一方で、F4 (肝硬変) において線維化進行に伴う代償性肝硬変から非代償性肝硬変に伴うWFA<sup>+</sup>-M2BPの変化についてこれまでに報告がないため、肝硬変時の肝線維化の進展とWFA<sup>+</sup>-M2BP値の変化を明らかにすることとした。

## 対象と方法

本検討は、後ろ向き観察研究として、2016年2月1日から2017年12月31日の間に、北里大学病院消化器内科、湘南鎌倉総合病院消化器病センター、湘南厚木病院内科、湘南藤沢徳洲会病院消化器内科及び静岡徳洲会病院内科に通院中の WFA<sup>+</sup>-M2BPを測定している20歳以上の肝硬変患者207例を対象に行われた。研究対象となった肝硬変患者のWFA<sup>+</sup>-M2BP測定時の診療録、血液検査及び画像検査より、代償性肝硬変と非代償性肝硬変に分け、WFA<sup>+</sup>-M2BPを含む背景因子について比較検討を行った。なお、非代償性肝硬変の定義は、肝性腹水・消化管静脈瘤破裂・肝性脳症の合併とした。主要評価項目は、代償性と非代償性肝硬変群におけるWFA<sup>+</sup>-M2BP値の比較検討。副次評価項目は患者背景とWFA<sup>+</sup>-M2BP値の相関関係を明らかにすることとした。本研究は当施設倫理委員会の承認を受け行われた。

## 結果

代償性肝硬変患者113例 (54.6%)、非代償性肝硬変患者94例 (45.4%) において、性別、年齢、体格指数、肝硬変の原因において有意差は認められなかった。代償性肝硬変群の平均WFA<sup>+</sup>-M2BP値  $2.22 \pm 1.61$  COIに比べて、非代償性肝硬変94例の平均WFA<sup>+</sup>-M2BP値は  $6.91 \pm 5.04$  COIと有意に上昇することが認められた ( $P < 0.0001$ )。さらに、WFA<sup>+</sup>-M2BP値とChild-Pugh classの検討では、Class Aの平均WFA<sup>+</sup>-M2BP値は  $2.27 \pm 1.49$  (n=111)、Class Bは  $4.78 \pm 3.80$  (n = 65)、Class Cは  $10.9 \pm$

5.16 (n =31) であった。いずれの群間においても、Child-class の進行に伴いWFA<sup>+</sup>-M2BP値が有意に上昇することが認められた。(P <0.0001; Class A vs Class B, Class A vs Class C, Class B vs Class C)

なお、ROC曲線を用いて、非代償性肝硬変を予測する最も適切なWFA<sup>+</sup>-M2BPのカットオフ値を求めたところ、3.37 COIであった。(Area Under the Curve 0.892, 感度 77.8%, 特異度 86.7%) また、WFA<sup>+</sup>-M2BPと対象患者の背景因子におけるPearsonの相関係数では、Child-Pugh score (r = 0.734, P <0.0001)、血清アルブミン (r = -0.651, P <0.0001)、総ビリルビン (r = -0.542, P <0.0001)、アンモニア (r = 0.226; P <0.0001)、血小板 (r = -0.241; P <0.0001) となり、Child-Pugh scoreにおいて最も強い正の相関が認められた。

## 考察

WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は、代償性肝硬変に比べて非代償性肝硬変において、有意に高値であった。本検討では、非代償性肝硬変を、消化管脈瘤破裂・肝性腹水・肝性脳症の合併と定義したことから、WFA<sup>+</sup>-M2BP 値より肝硬変合併症の予測が可能と考えられた。特に、ROC 曲線より設定されたカットオフライン WFA<sup>+</sup>-M2BP 3.37 COI 以上である際には、肝性腹水や肝性脳症の合併に注意することが必要であると考えられた。

また本検討では、WFA<sup>+</sup>-M2BP と Child-Pugh score において、強い正の相関が認められた。Child-Pugh score は、肝硬変における予後予測因子であるため、WFA<sup>+</sup>-M2BP が高値である際には予後が不良である可能性が示された。特に WFA<sup>+</sup>-M2BP 10.9 COI 以上である際には、Child-Class C に相当するため、予後不良であると考えられた。

一方で、本線維症マーカーは肝臓内の炎症、肝臓障害および自己免疫疾患等により影響をうけることが報告されている。このため、非代償性肝硬変における高い WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は、肝硬変に伴う全身性炎症や敗血症、酸化ストレスの影響を考慮する必要があると考えられた。

## 結語

WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は、代償性肝硬変に比べて非代償性肝硬変において、有意に高値であった。また、Child-Pugh score と WFA<sup>+</sup>-M2BP は高く相関することが示された。