

NAFLD における血清 WFA⁺-M2BP の線維化予測に対する有用性
阿部雅則 愛媛大学大学院・消化器・内分泌・代謝内科学・准教授

研究要旨：非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)における血清 WFA⁺-M2BP 値の線維化予測に対する有用性を解析した。対象は国内の 4 施設で肝生検を行い診断した NAFLD 289 症例。肝組織診断は病理医 3 名により統一した見解を得た。肝組織での線維化(stage)と血清 WFA⁺-M2BP 値との関係を解析した。血清 WFA⁺-M2BP 値は線維化の進展に伴って増加し、特に stage 3 以上の線維化進展例の抽出に有用な因子であった。また、今回検討した他の血清マーカーやスコアに比し、NAFLD の線維化進展例の判別能が優れていた。

研究分担者(共同研究者)

今井康陽 市立池田病院・病院長
日野啓輔 川崎医科大学・肝胆膵内科学・教授
髭 修平 札幌厚生病院・第 3 消化器内科・主任部長
坂元亨宇 慶應義塾大学・医学部・病理学・教授

研究協力者

山田剛太郎 川崎医科大学附属川崎病院・総合内科学 2・特任教授
鹿毛政義 久留米大学病院・病理部・教授
是永匡昭 国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター・肝疾患研修室長
三宅映己 愛媛大学大学院・消化器・内分泌・代謝内科学・特任講師
日浅陽一 愛媛大学大学院・消化器・内分泌・代謝内科学・教授

A. 研究目的

近年、肥満人口の急増により非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)が増加し、最も高頻度な肝疾患として注目されている。そのなかには進行する非アルコール性脂肪肝炎(NASH)が含まれ、肝硬変への進行や肝臓の合併を視野に入れた診療が必要となる。NAFLD の線維化進展については血液マーカーや画像診断を用いた診断法が開発されてきているが、いまだ信頼されるマーカーはなく、肝組織診断がゴールドスタンダードであり、新たな非侵襲的診断マーカーが求められている。

今回、C 型慢性肝炎の線維化診断マーカーとして報告された WFA⁺-Mac-2 binding protein (M2BP)の NAFLD の線維化予測に対する有用性について解析した。

B. 研究方法

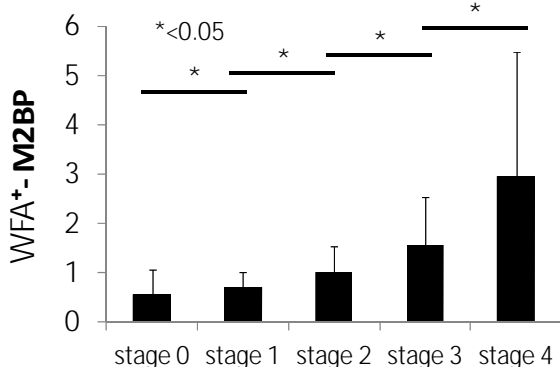
愛媛大学、市立池田病院、川崎医科大学、札幌厚生病院において肝生検を施行し、NAFLD と診断した 289 例を対象とした。男性 159 例、女性 130 例。平均年齢は 54.8±14.6 歳。肝組織診断については Brunt 分類を用いて 3 人の病理医がブラインドで診断し、全体で討議を行って

統一した見解を得た。生検時に採取した血清を用いて WFA⁺-M2BP 値を測定し、肝組織での線維化(stage)との関係を解析した。

C. 研究結果

- (1) 肝組織診断は stage 0 35 例、stage 1 113 例、stage 2 49 例、stage 3 41 例、stage 4 51 例であった。
- (2) 血清 WFA⁺-M2BP 値は、stage 0: 0.57±0.49、stage 1: 0.70±0.33、stage 2: 1.02±0.53、stage 3: 1.57±0.98、stage 4: 2.96±2.53 であり、線維化の進展に伴って上昇した(図)。

(図) 血清 WFA⁺-M2BP 値と線維化進展との関連



- (3) 単変量解析で、血清 WFA⁺-M2BP 値は stage 0-2 と stage 3-4、stage 0-3 と stage 4 との鑑別に有用であった(ともに p<0.001)。
- (4) 多変量解析では、血清 WFA⁺-M2BP 値は stage 0-2 と stage 3-4 (Odds 比 6.650 [2.476-21.975], p<0.001)、stage 0-3 と stage 4 (Odds 比 5.072 [2.006-16.979], p=0.003)との鑑別に有用な独立した因子であった。
- (5) ROC 解析で線維化進展の予測に有用なカットオフ値を解析すると、stage 3 以上 0.94、stage 4 1.46 であり、正診率はそれぞれ 78.2%、84.4%であった。(表 1)

(表 1) 血清 WFA⁺-M2BP による線維化進展例の予測

Patient Group	AUC (95% CI)	Cutoff level	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Predictive accuracy(%)
Stage 3≤	0.94 (0.832-0.911)	0.94	85.9	74.6	61.2	91.9	78.2
Stage 4	0.879 (0.835-0.914)	1.46	72.6	87	54.4	93.7	84.4

- (6) 他の線維化マーカーやスコアとの有用性を ROC 曲線下面積(AUCROC)で比較した。血清 WFA⁺-M2BP 値は血小板数、ヒアルロン酸、AST/ALT 比、APRI、Fib-4 に比べて stage 3 以上 (AURROC 0.876)、stage 4 (AURROC 0.878)の判別に有用であった。(表 2)

(表 2) 血清マーカー、スコアによる線維化進展例の予測

Marker and Score	Stage 3-4 AUROC Curve	Stage 4 AUROC Curve
WFA ⁺ -M2BP	0.876	0.879
Platelet count	0.81	0.815
Hyaluronic acid	0.856	0.858
AST/ALT ratio	0.77	0.752
APRI	0.758	0.745
Fib-4	0.857	0.849

D. 考察

今回の検討で、血清 WFA⁺-M2BP 値は NAFLD の進行例の拾い上げに有用であることが示された。NAFLD の診断には肝組織診断が必要であるが、肝生検には侵襲性、サンプリングエラーなどの問題点がある。特に、NAFLD では施設間、病理医間の不一致も多いことも報告されている。本研究は 3 人の病理医で統一した見解に至った 289 例という多数例を用いた解析であり、線維化診断マーカーの有用性を判定するのに最適なコホートの一つではないかと考えられる。

また、今回の血清 WFA⁺-M2BP 値が既報の C 型慢性肝炎と比べて全体的に低くなっているが、NAFLD とウイルス性肝炎との進展様式の違いを示唆しているものと思われる。脂肪化、肝細

胞壊死・変性などの関連についても検討していく必要がある。

E. 結論

血清 WFA⁺-M2BP 値は NAFLD の線維化診断マーカーとして有用であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyake T, **Abe M**, Tokumoto Y, Hirooka M, Furukawa S, Kumagi T, Hamada M, Kawasaki K, Tada F, Ueda T, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M. B cell-activating factor is associated with the histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2013 Jun; 7(2):539-547.
- 2) Takeji S, Hirooka M, Koizumi Y, Tokumoto Y, **Abe M**, Ikeda Y, Nadano S, Hiasa Y, Onji M. Des-gamma-carboxy prothrombin identified by P-11 and P-16 antibodies reflects prognosis for patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr; 28(4):671-677.

2. 学会発表

- 1) 徳本 良雄、**阿部 雅則**、日浅 陽一. 非アルコール性脂肪性肝疾患診断における腹腔鏡検査の有用性. 第 17 回日本肝臓学会大会 2013.10.09-12. 東京.
- 2) 川崎 敬太郎、**阿部 雅則**、徳本 良雄、ほか. 非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD) の肝脂肪化における B 細胞活性化因子 (BAFF) の役割. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.06. 東京. O-67.
- 3) **阿部 雅則**、陳 式儀、姚 立穎、ほか. 非アルコール性脂肪性肝疾患の病態における骨髄由来抑制細胞の役割. 第 50 回日本消化器免疫学会. 2013.05.30. 東京. O-379.
- 4) **阿部 雅則**、三宅 映己、藤堂 裕彦、ほか. 高齢者における糖尿病を合併した脂肪肝の特徴. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2013.05.16-18. 熊本.

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