

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

原発性胆汁性胆管炎診断時における血清M2BPGi測定の有用性

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科部長

**研究要旨** 今回我々は原発性胆汁性胆管炎（PBC）診断時におけるMac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体（M2BPGi）とNakanuma分類（以下新分類）との関連および臨床的意義について検討した。当院にて肝生検を施行しPBCと診断した未治療の24例と肝生検でPBCとAIHの組織像を同時に有しOLSと診断した9例を対象とし、保存血清を用いてM2BPGiを測定し、PBCならびにOLS患者病理組織像における新分類の各因子との相関、さらにPBCとOLSにおける差異について検討した。PBCではM2BPGiとStage, CA, BDL, OS, Fは相関を認めなかったが、HAで $r=0.357$ （ $p=0.086$ ）と正の相関を認めた。OLSではStage, CA, BDL, OSとの相関は認めなかったが、HAで $r=0.606$ （ $p=0.0086$ ）Fで $r=0.6325$ （ $p=0.076$ ）と正の相関を認めた。M2BPGiの平均値はPBC 0.63、OLS 2.61 COIでありOLSで有意に高値であった（ $p<0.01$ ）。M2BPGiはOLSの抽出において高いAUROC（0.847）を有し、IgG, ASTのAUROCより高値であった。M2BPGiはOLSの拾い上げにおいて、IgGやASTよりも優れている可能性があると思われた。

研究協力者

清家 拓哉	金沢医療センター	消化器科
清水 吉晃	金沢医療センター	消化器科
中井亮太郎	金沢医療センター	消化器科
大村 仁志	金沢医療センター	消化器科
小村 卓也	金沢医療センター	消化器科
加賀谷尚史	金沢医療センター	消化器科
鶴浦 雅志	金沢医療センター	消化器科

A．研究目的

近年Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体（M2BPGi）の慢性肝疾患における線維化マーカーとしての有用性が報告されている。原発性胆汁性胆管炎（PBC）においてもFibrosis stageやactivity gradeとの相関が報告されているが、Nakanuma分類（以下新分類）の各因子との関連は不明である。またPBC診断時において自己免疫性肝炎

（AIH）とのオーバーラップ症候群（OLS）におけるM2BPGiの臨床的意義は明らかでない。今回我々はM2BPGiと新分類との関連および臨床的意義について検討した。

B．研究方法

1996年11月から2016年11月に当院にて肝生検を施行しPBCと診断した未治療の24例、肝生検でPBCとAIHの組織像を同時に有しOLSと診断した9例を対象とした。肝生検施行時の保存血清を用いてM2BPGiを測定し、他の血液検査も含めてPBCとOLSを比較検討した。PBCならびにOLS患者病理組織像における新分類の各因子（Stage, CA, HA, BDL, OS, F）との相関、さらにPBCとOLSにおける差異について検討した。またPBC症例におけるOLSの抽出に関してROC解析を行った。

### C . 研究結果

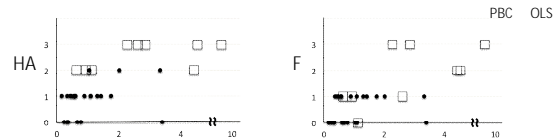
PBC 24例の診断時の平均年齢は59歳で、女性が20例（83%）、23例（96%）が無症候性PBCであった。OLS 9例の診断時の平均年齢は71.9歳で全例女性であった。AIH先行のOLSの1例において生検時に既にステロイドが開始されていた。PBCとOLSで新分類の各因子を比較すると、Stage（1/2/3/4）では5/19/0/0：1/7/1/0、CA（0/1/2/3）では5/6/3/10：2/1/1/5、HA（0/1/2/3）では6/15/3/0：0/0/4/5、BDL（0/1/2/3）では15/8/1/0：5/4/0/0、OS（0/1/2/3）では19/4/0/1：7/2/0/0、F（0/1/2/3）では10/14/0/0：1/3/2/3であった（図1）。診断時の血液検査でPBCとOLSを比較すると、Alb値の平均はPBC 4.4、OLS 3.7 g/dLとPBCで有意に高値（ $p<0.001$ ）、AST値の平均はPBC 38、OLS 80 U/LとPBCで有意に低値（ $p<0.05$ ）、IgG値の平均はPBC 1559、OLS 3165 mg/dLとPBCで有意に低値（ $p=0.01$ ）、M2BPGiの平均値はPBC 0.63、OLS 2.61 COIでありPBCで有意に低値（ $p<0.01$ ）であった。血小板値、ALT値、PT値、IgM値は両群で差は認めなかった。PBCにおいてM2BPGiとStage, CA, BDL, OS, Fは相関を認めなかったが、HAでは $r=0.3574$ （ $p=0.086$ ）と正の相関を認めた。OLSではStage, CA, BDL, OSとの相関は認めなかったが、HAで $r=0.6062$ （ $p=0.0086$ ）、Fで $r=0.6325$ （ $p=0.076$ ）と正の相関を認めた（図2）。OLSの抽出においてROC曲線を作成すると、M2BPGiは高いAUROC（0.847）を有し、IgGのAUROC（0.796）、ASTのAUROC（0.75）より高値であった。

図1: 組織学的特徴

	PBC(n=24)	OLS(n=9)
Scheuer' criteria ( / / / )	21/3/0/0	5/2/0/2
NAKANUMA's criteria		
Stage(1/2/3/4)	5/19/0/0	1/7/1/0
CA(0/1/2/3)	5/6/3/10	2/1/1/5
HA(0/1/2/3)	6/15/3/0	0/0/4/5
BDL(0/1/2/3)	15/8/1/0	5/4/0/0
OS(0/1/2/3)	19/4/0/1	7/2/0/0
F(0/1/2/3)	10/14/0/0	1/3/2/3

図2: M2BPGiと組織パラメータの相関

Characteristic	PBC(n=24)		OLS(n=9)	
	rho	P value	rho	P value
Nakanuma' classification stage	0.2076	n.s.	0.0913	n.s.
CA (chronic cholangitis activity)	-0.114	n.s.	0.358	n.s.
HA (hepatitis activity)	0.357	$p=0.086$	0.606	$p=0.086$
BDL (bile duct loss)	0.122	n.s.	-0.433	n.s.
OS (deposition of orcein-positive granules)	0.326	$p=0.121$	-0.126	n.s.
F (fibrosis)	0.220	n.s.	0.633	$p=0.076$



### D . 考察

M2BPGiは慢性肝疾患における線維化マーカーとして注目されているほか、C型慢性肝炎においてはSVR後の発癌予測においても有用とされている。今回我々はM2BPGiと新分類との関連および臨床的意義についてOLSを比較対象として検討した。PBCとOLSで新分類の因子で差を認めたのは、HA（0/1/2/3）では6/15/3/0：0/0/4/5、F（0/1/2/3）では10/14/0/0：1/3/2/3で、OLSで肝炎および線維化進展例が多かった。PBCにおいてM2BPGiはHAと正の相関（ $r=0.3574$   $p=0.086$ ）を認め、一方OLSではHA（ $r=0.6062$   $p=0.0086$ ）およびFで正の相関（ $r=0.6325$   $p=0.076$ ）を認めた。診断時の血液検査ではAlb値、AST値、IgG値、M2BPGiで有意差を認めたが、血小板値、ALT値、PT値、IgM値では差は認めなかった。有意差を認めたAlb値、AST値、IgG値、M2BPGiでOLSの抽出においてROC曲線を作成すると、M2BPGiは高いAUROC（0.847）を有し、IgG、AST、AlbのAUROCより高値であった。無症候性でもOLSはPBCよりも線維化が進んでいる場合があり、加えて肝炎性変化も目立つため、これらふたつの因子を反映するM2BPGiはその検出に有用である可能性があると思われた。本研究のlimitationは、後ろ向き研究であること、small size sample であること、症候性PBCが少ないことである。

## E . 結論

M2BPGiはPBC、OLSともに新分類のHA因子と関連を認めた。無症候性PBCの診断例が増加している状況で、線維化マーカーとして有用とされるM2BPGiはOLSの拾い上げにおいて、IgGやASTよりも優れている可能性があると思われた。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

1) 小村卓也, 太田肇, 清島淳, 荒井邦明, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 古河浩之, 川島篤弘, 鶴浦雅志. びまん浸潤型の乳がん肝転移により亜急性型の病型を呈した昏睡型急性肝不全の1剖検例. 日本肝臓学会雑誌 57 320-326, 2016

2) Komura T, Ohta H, Nakai R, Seishima J, Yamato M, Miyazawa M, Kaji K, Marukawa Y, Kagaya T, Kitagawa K, Kawashima A, Kaneko S, Unoura M. Cytomegalovirus Reactivation Induced Acute Hepatitis and Gastric Erosions in a Patients with Rheumatoid Arthritis under Treatment with an Anti-IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab. Internal Medicine. 2016 ;55 1923-1927.

### 2 . 学会発表

1) 清島 淳, 太田 肇, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 小村卓也, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 島上哲朗, 本多政夫, 酒井明人, 野田八嗣, 金子周一, 鶴浦雅志. C型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法非完遂例のウイルス学的予後について. 第52回日本肝臓学会総会, 幕張, 2016.5.

2) 小村卓也, 清島 淳, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 太田 肇, 笠島里美, 川島篤弘, 大場 栄, 原田憲一, 鶴浦雅志. NASHにoverlapした自己免疫肝疾患の2例. 第3回肝臓と糖尿病・代謝研究会, 金沢, 2016.7.

3) 小村卓也, 清島 淳, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 太田 肇, 笠島里美, 川島篤弘, 鶴浦雅志. 成人健常者サイトメガロウイルス肝炎患者における上部消化管内視鏡像 JDDW2016 神戸 2015.11.

4) 太田 肇, 清島 淳, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 小村卓也, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 鶴浦雅志. 当院における中等症・重症アルコール性肝炎の現状 JDDW2016 神戸 2015.11.

5) 中井亮太郎, 太田 肇, 清家拓哉, 清水吉晃, 大村仁志, 小村卓也, 加賀谷尚史, 鶴浦雅志. 当院で経験した重症アルコール性肝炎の2例. 第70回国立病院機構総合医学会, 宜野湾, 2016.11.

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。