

Title	Evaluation of Fucosylated Haptoglobin and Mac-2 Binding Protein as Serum Biomarkers to Estimate Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C
Author(s)	俵, 誠一
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61632
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	俵 誠一
論文題名 Title	Evaluation of Fucosylated Haptoglobin and Mac-2 Binding Protein as Serum Biomarkers to Estimate Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C (C型慢性肝炎患者の肝線維化評価における血清バイオマーカーとしてのフコシル化ハプトグロビンおよびMac-2結合蛋白の有用性)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 C型肝炎ウイルス(HCV)感染は、肝硬変や肝細胞癌と密接に関係し、HCVが持続感染すると徐々に肝線維化が進行し肝細胞癌の発生頻度が漸増する。そのため、C型肝炎の診療において肝線維化の評価は極めて重要であり、ウイルス持続感染時のみならずウイルス治療後の肝発癌リスク評価のため経皮的肝生検が必須である。しかし経皮的肝生検は頻度は低いものの偶発症が起こりうる侵襲的な検査であり、非侵襲的な肝線維化の評価方法の開発が期待されている。ヒアルロン酸等の肝線維化マーカーや、APRIやFIB4 indexに代表される数種の臨床検査値を組み合わせた肝線維化予測モデルが実臨床で用いられているが今なお不十分である。近年、フコシル化ハプトグロビン(Fuc-Hpt)やMac-2結合蛋白(Mac-2 bp)といった糖鎖関連マーカーと肝線維化との関連が示唆されている。本研究ではこれら新規糖鎖関連マーカーの臨床的意義を明らかにすることを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 東大阪市立総合病院で2005年1月から2013年10月の間に経皮的肝生検を施行されたC型肝炎患者317症例を対象とした。肝組織所見は新犬山分類を用いた。肝生検当日の採血血清を用いてFuc-HptおよびMac-2 bp濃度をELISA法で測定し、肝組織所見、臨床検査所見、臨床経過との関係について解析した。肝線維化診断能はROC解析を用いて解析し、既存の肝線維化予測モデルである血小板数、ヒアルロン酸、APRI、FIB4 indexについても解析した。 対象患者は男性167人・女性150人で、平均年齢は57歳、肝生検後の観察期間中央値は2.4年であった。各肝線維化ステージにおけるFuc-Hpt値の中央値は、F0-1で433、F2で592、F3で1022、F4で1790 U/mLと、肝線維化が進展するにつれて上昇した。同様にMac-2 bp値の中央値も、F0-1で1261、F2で2276、F3で2740、F4で4044 U/mLと肝線維化進展に伴い上昇した。Fuc-HptのAUROCは、F2以上0.676、F3以上0.738、F4で0.813であった。Mac-2 bpのAUROCは、F2以上0.744、F3以上0.735、F4で0.797であった。良好な診断能であったが既存の肝線維化予測モデルであるAPRIやFIB4 indexに及ばなかった。肝線維化F2以上を推定する指標として多変量解析でMac-2 bp 1840 ng/mL以上、FIB4 index 2.67以上、AFP 10 ng/mL以上が独立した因子であった(p<0.05)。肝線維化F3以上を推定する因子として、Fuc-Hpt 559 U/mL以上、FIB4 index 2.67以上、AFP 10 ng/mL以上が独立した因子であった(p<0.05)。F2以上の肝線維化を判別するためにFIB4 indexとMac-2 bpを組合せるとAUROCで0.031の上乗せを認めた(p<0.05)。F3以上の肝線維化を判別するためにFIB4 indexとFuc-Hptを組合せるとAUROCで0.014の上乗せを認めた(p<0.05)。肝生検後の経過観察期間中に19例の肝発癌を認めた。Fuc-HptおよびMac-2 bpの中央値で2群に分けると高値群で肝発癌が多かった(p<0.05)。	
〔総括(Conclusion)〕 Fuc-HptおよびMac-2 bpともC型肝炎患者における肝線維化評価に有用であった。既存指標との組み合わせで肝線維化の診断能向上が期待された。また、肝発癌予測にも有用である可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 俵 誠一	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 竹原 敏 中
	副 査 大阪大学教授 栗 木 宏 実
	副 査 大阪大学教授 上 田 啓 次
論文審査の結果の要旨	
<p>C型肝炎ウイルスが持続感染すると肝線維化が進行し肝硬変に至る。また肝線維化の進展に伴い肝細胞癌発生リスクも漸増する。肝線維化診断には肝生検が一般的だが侵襲的であり、より簡便な評価方法の開発が期待される。近年フコシル化ハプトグロビン (Fuc-Hpt) やMac-2結合蛋白 (Mac-2 bp) といった糖鎖関連マーカーと肝線維化との関連が示唆されている。本論文は肝生検されたC型慢性肝炎患者317症例の検体を用いて、これら2つのマーカーの肝線維化診断における臨床的意義を解析している。Fuc-Hpt、Mac-2 bpとも病理学的肝線維化ステージと良く相関していた。また、既存の肝線維化予測モデルであるFIB4 indexとFuc-HptあるいはMac-2 bpを組合せることで肝線維化の判別制度が向上することが想定された。以上の結果は、非侵襲的な肝線維化診断という発展途上の分野に新たな選択肢を与えうるものと考えられ、本論文は学位に値するものと認める。</p>	