

原 著

非アルコール性脂肪肝を合併した 2型糖尿病患者における 血中Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体値について

社会医療法人 生長会 府中病院

松 岡 有 子¹
角 谷 佳 城¹
山 田 正 一¹
三 家 登喜夫²

要 旨

2型糖尿病 (DM) では、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) が高頻度に合併するが、その一部は肝の線維化とともに、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)、肝硬変、肝癌への進展が考えられている。そこで、NAFLD合併2型DM患者において、肝線維化マーカーであるMac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) の血中濃度を測定し、FIB4-indexと対比することで臨床的有用性を検討した。対象は、飲酒習慣のない2型DM患者で、アルコール性肝障害、ウイルス性・自己免疫性肝炎を否定できた213名である。対象者の133名 (62.4%) に腹部超音波検査で脂肪肝が認められた [NAFLD (+) 群]。NAFLD (+) 群をFIB4-indexの値にてL群 (1.30未満 : 62名)、M群 (1.30~2.67未満 : 63名)、H群 (2.67以上 : 8名) に分類すると、血中M2BPGi値は、L群 (0.99±1.39)、M群 (0.95±0.42)、H群 (2.47±2.02) とH群が他群に比し有意な高値であった。また、NAFLD (+) 群で、M2BPGi値とFIB4-indexとの間には有意な正の相関を認めた。以上より、M2BPGiは肝線維化のマーカーとして有用であることが示唆された。

1 : 糖尿病センター 2 : 糖尿病研究所

責任著者連絡先 : 社会医療法人 生長会 府中病院 糖尿病研究所 三家登喜夫

〒594-0076 大阪府和泉市肥子町1-10-17

Tel : 0725-43-1234 E-mail : t_sanke@seichokai.or.jp

Serum Level of Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Yuko Matsuoka¹, Yoshiki Kadoya¹, Shoichi Yamada¹ and Tokio Sanke²

1 : Clinical Center for Diabetes, Fuchu Hospital, Seichokai Social Medical Corporation

2 : Institute for Diabetes, Fuchu Hospital, Seichokai Social Medical Corporation

Corresponding author : Tokio Sanke

Institute for Diabetes, Fuchu Hospital, Seichokai Social Medical Corporation

1-10-17 Hiko-cho, Izumi-shi, Osaka 594-0076, Japan

緒言

糖尿病患者の死因調査(2016年)¹⁾によると、10人に1人は肝疾患で死亡している。一方、肥満、インスリン抵抗性と関連する2型糖尿病では、非アルコール性脂肪肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD)が高頻度に合併する²⁾。このNAFLDの一部は肝の線維化とともに、非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis : NASH)、肝硬変、さらには肝癌へと進展する可能性が考えられている³⁾。NAFLDの診断は、病歴や飲酒歴の聴取と腹部超音波検査にて比較的簡単に行えるが、肝の線維化の定量に関しては、Transient ElastographyやMR Elastographyなど特殊な機器が必要である。また、確実に肝の線維化を診断するためには、肝生検が必要であり、必ずしも容易ではなく実際的ではない。そこで、肝線維化の評価として検体検査を用いて様々なバイオマーカーやスコアリングが提唱されている⁴⁾。本研究では、2型糖尿病患者を対象に、肝線維化のマーカーとして広く認知されつつあるMac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体(M2BPGi)の血中濃度を測定し、以前より汎用されているFIB4-indexと対比することによりその臨床的意義について後ろ向きの観察研究を行った。

I 対象および方法

対象は、アルコール飲酒習慣のない(アルコールに換算した量:男性30g/日以下、女性20g/日以下)当院の糖尿病センターに通院している2型糖尿病患者で、アルコール性肝障害、ウイルス性・自己免疫性肝炎を否定できた患者213名(男性88名)である(表1)。インスリン治療患者は42名(19.7%)存在していた。NAFLD合併の有無は、腹部超音波検査(Bモード)にて肝腎コントラスト等⁵⁾により診断し、NAFLDを合併していた患者をNAFLD(+)群、合併していなかった患者をNAFLD(-)群とし、それらの臨床像を比較した。インスリン治療を行っていない患者で、空腹時血中インスリン値および空腹時血糖値が同時に測定されていた患者がNAFLD(-)群に41名、NAFLD(+)群に74名それぞれ存在していた。これらの患者についてはインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR(homeostasis model assessment for insulin resistance)を算出し比較した。また、大血管合併症の虚血性心疾患、脳血管障害の有無は既往歴より、末梢動脈疾患の有無は既往歴またはankle brachial pressure index(0.9以下)にて判断した。

肝線維化のマーカーとしてのFIB4-index⁶⁾は、[年齢(歳)×AST(IU/L)]/[血小板数

表1 対象の患者背景およびNAFLD合併の有無による臨床像の比較

	対象者	NAFLD (-)	NAFLD (+)	P
患者数 (名)	213	80	133	
性 [男性数 (%)]	88 (41.3)	34 (42.5)	54 (40.6)	
年齢 (歳)	65.1 ± 12.2	73.3 ± 8.3	64.9 ± 12.8	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.7 ± 4.7	23.0 ± 3.7	27.3 ± 6.1	<0.001
診断後年数 (年)	16.6 ± 10.2	20.9 ± 10.8	14.5 ± 11.0	<0.001
HbA1c (%)	7.8 ± 1.4	7.6 ± 1.4	7.9 ± 1.7	0.159
インスリン非治療患者のHOMA-IR		(N = 41) 2.83 ± 2.33	(N = 74) 4.34 ± 4.23	0.002

mean ± S.D.

P: NAFLD (-) 群と NAFLD (+) 群の比較 (Student's "t" test)

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease, BMI: body mass index, HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance

2型糖尿病患者の62.4%にNAFLDの合併が認められた。NAFLDの有無により比較すると、性差、HbA1c値には有意差を認めなかったが、NAFLD合併群では、年齢が若く、肥満しており、HOMA-IRの高値 (インスリン抵抗性) が認められた。

(0.1万/ μ L) $\times \sqrt{\text{ALT}}$ (IU/L)] を用いて算出した。このFIB4-indexの値により肝の線維化が推測できるとされている⁷⁾。すなわち、1.30未満の場合は肝線維化がないと思われ、1.30~2.67未満の場合は肝の線維化が疑われ、2.67以上は肝の線維化がかなり強く疑われる。そこで、FIB4-indexの値が、1.30未満をL群、1.30~2.67未満をM群、2.67以上をH群とし、各群の臨床像やM2BPGi値、高感度C-reactive protein (HS-CRP) 値を比較した。血中M2BPGi⁸⁾は、CLEIA法を用いて当院検査室にて測定し、カットオフインデックス値として表わした。

結果は、平均 ± 標準偏差で示し、正規分布した2群間の差の検定はStudent's "t" テストにて、3群間の差の検定はScheffeの多重比較検定を用いた。これらの検定や重回帰分析は、BellCurve for Excel [株式会社社会情報サービスベルカーブビジネスユニット、東京] を用いて行い、P<0.05を有意とした。

本研究は府中病院倫理審査委員会の承認の

もと、2020年1月~2022年4月に行った。なお、対象者より書面にてインフォームドコンセントを得た。

II 結果

1. 2型糖尿病患者におけるNAFLDの合併頻度

対象となった213名の患者背景を表1に示す。年齢は65.1 ± 12.2歳、body mass index (BMI) は25.7 ± 4.7 kg/m²、診断後年数は16.6 ± 10.2年、HbA1cは7.8 ± 1.4%であった。対象者213名中、NAFLD (+) 群は133名 (62.4%) であった。NAFLDの有無により両群の臨床像を比較すると (表1)、性差は認められなかったが、年齢はNAFLD (+) 群で有意な低値、BMIはNAFLD (+) 群で有意な高値であった (各々P<0.001)。また、診断後年数はNAFLD (+) 群で有意な低値であった (P<0.001)。HbA1c値には両群間で有意差が認められなかったが、インスリン非治療患者におけるインスリン感受性の指標であるHOMA-IR

表2 NAFLD合併2型糖尿病患者のFIB4-indexによる層別解析

群 (FIB4-index)	NAFLD (-)	NAFLD (+)			P
	(1.98±0.82)	L (1.30未満)	M (1.30~2.67未満)	H (2.67以上)	
患者数 (名)	80	62	63	8	
NAFLD (+) 群に 対する割合 (%)		46.6	47.4	6.0	
2型糖尿病患者に 対する割合 (%)	37.6	29.1	29.6	3.8	
性 [男性数 (%)]	34 (42.5)	26 (41.9)	26 (41.3)	2 (25.0)	
年齢 (歳)	73.7±8.3	56.2±12.8*.#	72.1±7.9*	72.3±9.5#	*.#: <0.001
BMI (kg/m ²)	23.0±3.7	28.8±4.1*	26.0±4.1*	26.3±3.3	*: 0.001
診断後年数 (年)	20.9±10.8	11.2±7.6*	17.2±9.7*	15.9±10.6	*: <0.001
大血管合併症合併 (%)	26.3	13.0	23.8	25.0	
HbA1c (%)	7.6±1.4	7.8±1.3	7.9±1.2	8.1±2.0	
HS-CRP (mg/dL)	0.10±0.10	0.13±0.11*	0.16±0.18	0.27±0.12*	*: 0.045
M2BPGi (COI)	1.09±0.94	0.99±1.39*	0.95±0.42#	2.47±2.02*.#	*.#: <0.001

mean ± S.D.

P: L群, M群, H群3群間におけるSheffeの多重比較検定

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease, BMI: body mass index, HS-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, M2BPGi: Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体, COI: cut off index

NAFLD合併患者をFIB4-indexの値により3群に分類し比較すると、肝線維化進行が疑われるH群は高齢で女性が多く、M2BPGi値は有意な高値となっていた。

は、NAFLD (+) 群で有意な高値となっていた (P=0.002)。

2. NAFLD (+) 群のFIB4-indexによる層別解析

NAFLD (+) 群133名をFIB4-indexの値により分類した3群間で、それぞれの臨床像を比較した(表2)。各群の割合を見ると、L群は46.6% (今回対象とした2型糖尿病患者の29.1%)、以下同様にM群は47.4% (29.6%)、H群は6.0% (3.8%)であった。性差をみると、男性の割合がL群で41.9%、M群で41.3%、H群では25.0%と、特にH群では女性が多数を占めていた。年齢に関しては、L群で、M群やH群に比べそれぞれ有意に若年であった (各々P<0.001)。BMIは、L群ではM群に比

べ有意な高値であった (P=0.001)。診断後年数は、年齢が若いL群で、M群に比べ有意に低値であった (P<0.001)。大血管合併症 (虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患) の合併頻度は、診断後年数が短いL群では13.0%であったが、診断後年数の長いM群やH群ではそれぞれ23.8%、25.0%と約1/4の患者が合併していた。HbA1c値には3群間で有意差は認められなかった。肝線維化に伴い特異的に増加するとされるM2BPGi⁸⁾については、L群とM群ではほとんど同じレベルであったが、FIB4-indexが2.67以上⁷⁾と肝の線維化がかなり強く疑われるH群では、L群やM群に比べ有意な高値であった (各々P<0.001)。また、HS-CRP値は、肝の線維化が順

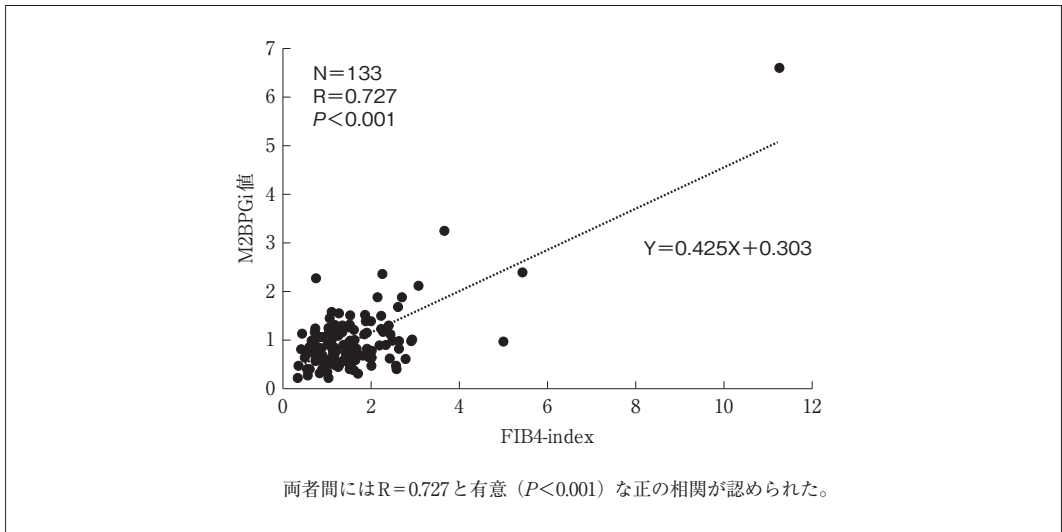


図1 非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 合併2型糖尿病患者におけるMac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) 値とFIB4-indexとの単相関

表3 NAFLD合併2型糖尿病患者 (N=133) におけるM2BPGi値を目的変数とする重回帰分析

説明変数	標準偏回帰係数	下限値	上限値	t値	P値
FIB4-index	0.363	0.147	0.565	3.391	0.001
性 (0:男, 1:女)	-0.113	-0.716	0.191	-1.150	0.253
年齢 (歳)	0.119	-0.011	0.037	1.071	0.287
BMI (%)	0.036	-0.053	0.076	0.346	0.730
HS-CRP (mg/dL)	0.106	-0.812	2.608	1.045	0.299

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease, M2BPGi: Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体, BMI: body mass index, HS-CRP: high-sensitivity C-reactive protein

NAFLD合併患者における重回帰分析にて, M2BPGi値はFIB4-indexと独立して (性, 年齢, BMI, HS-CRPにて補正しても) 有意な正の相関を示した。

次進行していると考えられるL群, M群, H群の順で高値となっていた [H群ではL群に比べ有意に高値であった ($P=0.045$)]。

3. FIB4-indexとM2BPGi値との相関

NAFLD (+) 群133名におけるM2BPGi値とFIB4-indexとの単相関を図1に示す。両者間には有意な正の相関 ($R=0.727, P<0.001$) が認められた。

FIB4-indexによる層別解析 (表2) より,

FIB4-indexには性, 年齢, BMI, およびHS-CRP値が影響することが考えられたため, これら交絡因子にて補正するため, NAFLD (+) 群133名を対象に, M2BPGi値を目的変数とし, FIB4-index, 性, 年齢, BMI, およびHS-CRP値を説明変数とする重回帰分析を行った (表3)。その結果, M2BPGi値は独立してFIB4-indexと有意に相関する (標準偏回帰係数: 0.363, $P=0.001$) ことが認められた。

Ⅲ 考 察

本研究では肥満、インスリン抵抗性と関連する2型糖尿病患者の62.4%がNAFLDと診断された。日本人における糖尿病患者（空腹時血糖値126mg/dL以上）のNAFLD合併頻度が62%であるとする報告²⁾や2型糖尿病患者の約55%にNAFLDが合併しているとする報告⁹⁾もあり、今回の結果はこれらとよく一致していた。また、日本人における肥満度別に見た脂肪肝の合併頻度では、男女ともBMIが28kg/m²で脂肪肝合併頻度が60%程度であると報告¹⁰⁾されているが、本研究におけるNAFLD(+)群の平均BMIが27.3kg/m²であることを考えると、これもほぼ一致する。NAFLD/NASHの基盤となる病態として、インスリン抵抗性が最も重要とされているが⁹⁾、NAFLD(+)群ではNAFLD(-)群に比べHOMA-IRが有意に高値となっていた(表1)。

一般的に、BMIが高値となる肥満者ではインスリン抵抗性が強いと考えられているが、NAFLD合併の有無による比較(表1)で、BMIはNAFLD(+)群で有意な高値で、インスリン感受性を表わすHOMA-IRもNAFLD(+)群では明らかな高値(インスリン抵抗性増大)であった。このことは、NAFLD(+)群ではインスリン抵抗性と関連する脂肪肝を含む内臓脂肪沈着が高度であることを示すと考えられる。

NAFLDを合併する2型糖尿病患者のうち、17%はNASHから進展する高度な肝線維化を呈する¹¹⁾と考えられている。このNASHは、肝硬変、肝不全、肝癌の主要な原因であるが、この線維化に関連する因子として、インスリン抵抗性、慢性炎症、脂肪毒性など⁹⁾が考えられている。また、肝の線維化を評価する様々な検査法が開発されている¹²⁾。これらの中で、FIB4-indexは年齢と日常臨床で測定される検査項目(血小板数、AST、ALT)のみで算出する指標で、肝線維化の評価に有用

である。大規模研究により、FIB4-index 2.67をカットオフ値とした場合には、感度：26.6%、特異度：96.5%と高い診断的精度が報告¹³⁾されている。本研究では、FIB4-indexが2.67以上の症例は、NAFLD(+)群の6.0%、対象とした2型糖尿病全体の3.8%であった。また、NAFLD(-)群(80名)のFIB4-indexは1.98±0.82とかなり高値であり、これが感度(26.6%)の低値を物語っていると考える。一方、MacBP(Mac結合蛋白)は多くの糖鎖を持つ糖蛋白質で、肝の線維化に伴い血中で上昇する。これに加えて、肝線維化に伴い特異的に増加する糖鎖結合蛋白であるノダフジレクチンを用いることにより肝線維化で修飾された糖鎖を有するM2BPGiを特異的に測定できるとされている。このM2BPGi値が、1.0を超すと肝線維化の進展が示唆される¹⁴⁾とされているが、本研究では、NAFLD(-)群、L群、M群では1.0前後とほぼ同じであるのに対し、肝線維化進行がかなり疑われるFIB4-index 2.67以上のH群(表2)では、他群に比べ有意な高値となっていた。さらに、NAFLD(+)群において、M2BPGi値とFIB4-indexとの間に単相関のみならず、性、年齢、BMIおよびHS-CRP値にて補正した重回帰分析でも有意な正の相関が認められた。これらのことは、肝線維化のバイオマーカーとしてのM2BPGiとFIB4-indexとは同程度の肝の病態(線維化)を表わしていると考えられ、M2BPGiの肝線維化マーカーとしての有用性が示唆された。また、HS-CRP値は、肝の線維化が順次進行していると考えられるL群、M群、H群で順次高値となっていることから、脂肪肝の線維化に慢性炎症が関係していることが考えられた。

本研究では、肝の超音波検査とM2BPGi(検体検査)とを用いて、FIB4-indexと対比することにより、M2BPGiの肝線維化の評価における有用性について検討したが、高度な線維化は別として、それまでの過程にある状態に

関してはかなり不明瞭であると思われた。今後、肝の線維化を画像にて定量的に評価することができるMRE (magnetic resonance elastography) やフイブロスキャン (vibration-controlled transient elastography : CTE) 等とFIB4-indexやM2BPGiなどのバイオマーカー (検体検査) とを対比することにより、より診断の精度をあげることができるものと考ええる。

利益相反

本論文に関し、開示すべきCOI関係にある企業等はない。

文 献

- 1) 中村二郎, 神谷英紀, 羽田勝計ほか. 糖尿病の死因に関する委員会報告—アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001~2010年の10年間, 45,708名での検討—, 糖尿病 2016 ; 59 : 667-84.
- 2) Jimba S, Nakagawa T, Takahashi M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med.* 2005 ; 22 : 1141-5.
- 3) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobar M, et al. Influence of age and gender in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2007 ; 37 : 1034-43.
- 4) 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 : 776-84.
- 5) 日本消化器病学会編. NAFLD/NASH診療ガイドライン2014. 南江堂 : 2014.
- 6) Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 ; 7 : 1104-12.
- 7) 島 俊英, 岡上 武. 特集 脂肪肝と糖尿病のクロストーク. 日本人のNAFLD病態における糖尿病の意義. 糖尿病の最新治療 2017 ; 8 : 72-7.
- 8) 山崎一美. 新規肝線維化マーカーM2BPGiの臨床的有用性について. *Liver Cancer.* 2012 ; 7 : 254-9.
- 9) 太田嗣人. 肥満・インスリン抵抗性がもたらす肝の炎症. 日内会誌 2020 ; 109 : 19-26.
- 10) 日本肝臓学会編. NASH・NAFLDの診断ガイド2015. 東京, 文光堂 : 2015.
- 11) Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) : a systematic review. *Hepatology.* 2023 ; 77 : 1335-47.
- 12) 玉城信治, 黒崎雅之. NAFLD診断における線維化・脂肪化評価. 日内会誌 2020 ; 109 : 34-41.
- 13) Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients : A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 ; 12 : e0186660.
- 14) 小野正文, 西原利治. 特集 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の臨床的意義 VI. 診断の進め方 : 専門医への紹介のポイント. 日内会誌 2016 ; 105 : 47-55.

(受理日 : 2024年2月15日)