

肝疾患患者の拾い上げと受診の動機付けにおける M2BPGi の
臨床的有用性に関する検討

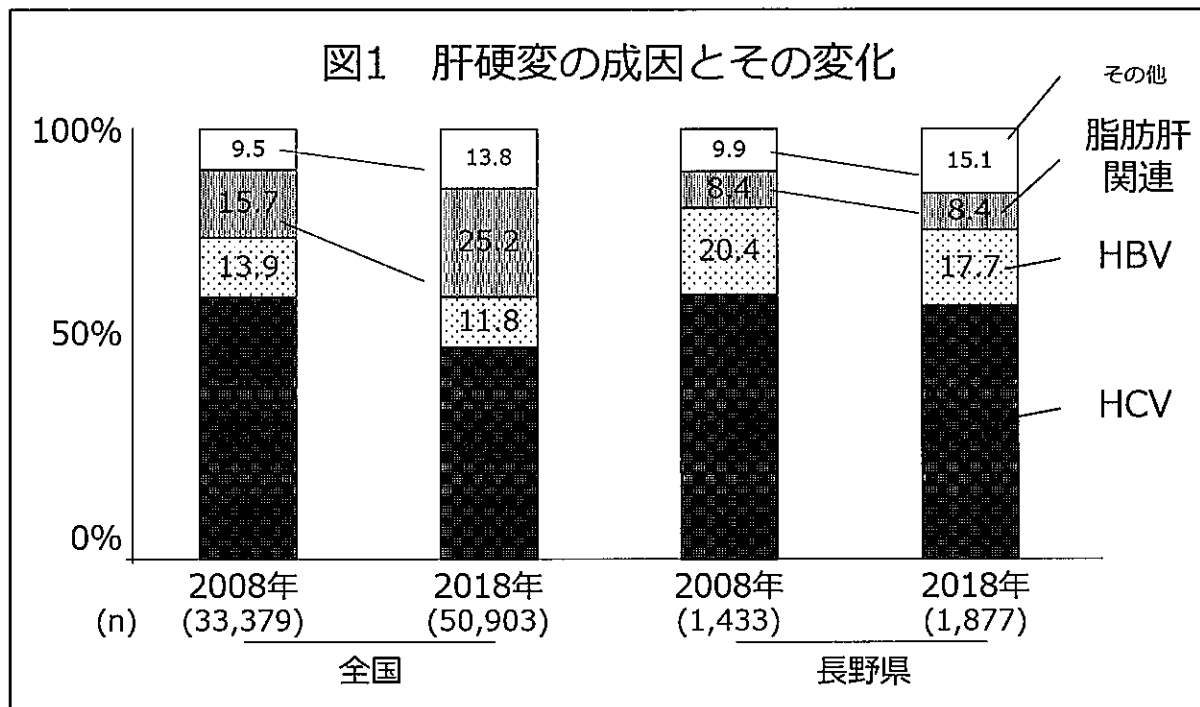
研 究 実 施 計 画 書

研究実施責任者 信州大学医学部 内科学第二教室 城下 智

版数	作成日
第 1.0 版	2020 年 10 月 14 日
第 1.1 版	2020 年 10 月 30 日
第 1.2 版	2020 年 11 月 10 日
第 1.3 版	2020 年 12 月 23 日

1. 背景

本邦の肝硬変・肝がんの成因としては、ウイルス肝炎（C型肝炎：HCVとB型肝炎：HBV）が主体であるが、近年では、脂肪肝の頻度が増加している（図1：肝硬変の成因別実態、日本肝臓学会編、医学図書出版より作図）。



このウイルス肝炎は治療薬の進歩により、いずれも内服薬で、HCVはウイルス排除が、HBVはウイルス制御ができる時代に突入した¹⁻⁵。世界保健機関（WHO）はこの一連の治療対策を通じて、2030年までにウイルス肝炎を撲滅するというコミットメントを表明した。

(<https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/>)

さらに、このウイルス肝炎撲滅には、一次・二次感染の予防に加え、次の3つのステップが重要であることが示されている。

- 1) 受検：肝炎ウイルス検査による陽性者の囲い込み
- 2) 受診：医療機関の受診
- 3) 受療：治療介入によるウイルス制御

1)～3)に関しては、健常者を対象に肝炎ウイルス検査を行い、感染していることが判明した場合に適切な治療をすすめるための「肝炎対策基本法」（2010年1月施行）をもとにした肝炎ウイルス無料検査や医療費助成、肝疾患診療連携拠点病院の各都道府県への設置などが行われている。しかしながら、ウイルス肝炎撲滅の観点から、現状の肝炎ウイルス検査受検率や検査後の医療機関受診率、受療率は十分とは言えない。実際、これまでに本邦において地域コホートでのウイルス肝炎撲滅（micro elimination）⁶が達成・宣言された地域はない。したがって、ウイルス肝炎撲滅を達

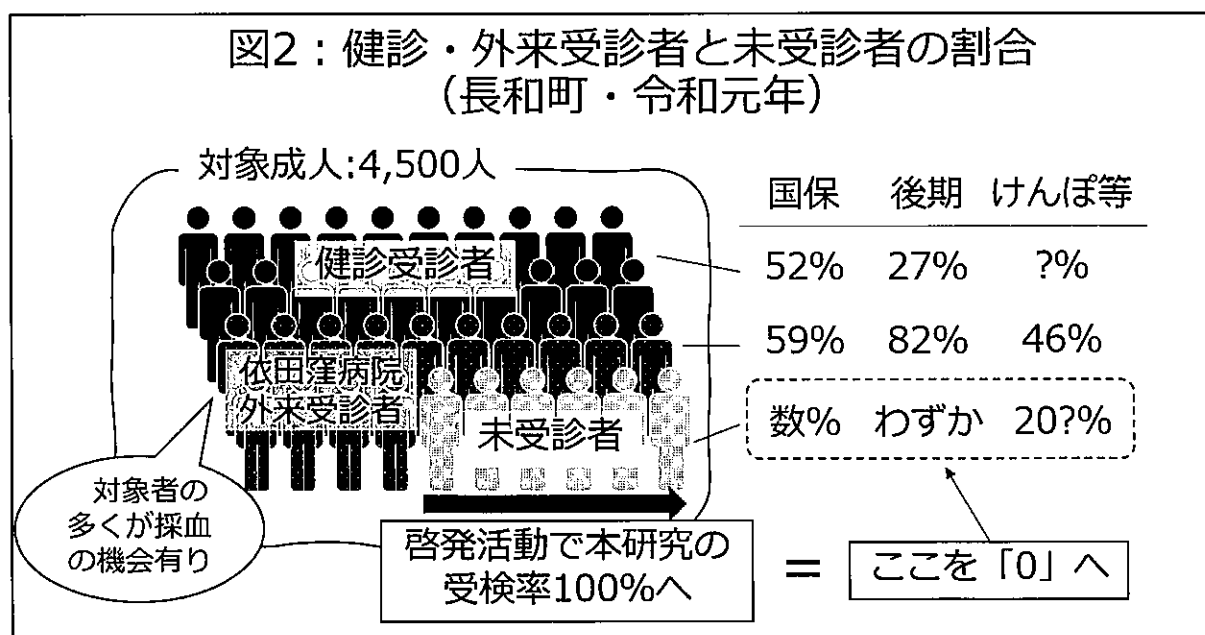
成するために、まず地域コホート全例での肝炎ウイルス検査を実施（受検）することと、検査陽性者では何らかの動機付けを行って二次精査の受診率を上げる（受診）、が重要であると考えられる。

一方で、脂肪肝は成人健診の肝機能障害の大部分を占め、成人の約 30%が罹患しているとも推定されている。しかし、脂肪肝自体は病気とは捉えられず軽視されがちであり、健診で指摘を受けても自覚症状がほとんどないため受診に至らず、放置した結果、肝硬変・肝がんに進展してしまう症例が散見される。したがって、健診における肝機能障害や脂肪肝を指摘された場合に、二次精査の受診へ導く何らかの動機付けが必要であると考えられる。

すわなち、肝臓は「沈黙の臓器」であるため、気付いたときには病態が進展してしまっていることがあり、効率的な肝疾患の拾い上げと受診における動機付けが重要である。

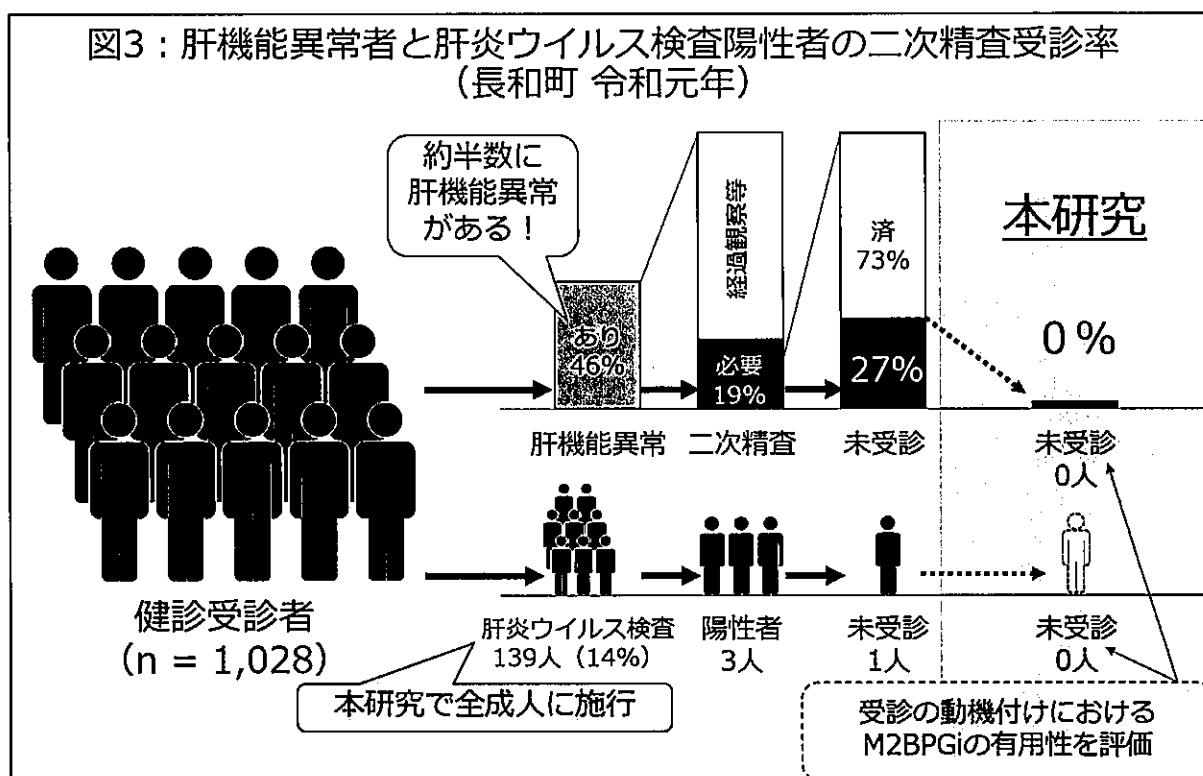
長野県小県郡長和町（人口 5,903 人、2020 年 9 月 1 日現在、町長：羽田健一郎氏）は、こども・健康推進課健康づくり係の管理により昭和 47 年 5 月から健診事業に積極的に取り組んでいる。人間ドックと特定健診を隔年交互に受診できるシステムが構築されており、所定の検査項目については自己負担金ゼロの政策が実行されている点が特色である。さらに、同町内の公的医療機関は国保依田窪病院（<https://www.yodakubo-hp.jp/>）の 1 施設のみであり、該当する人間ドックはすべて同院で施行される。また、特定健診は同院の協力を得て地区毎の巡回健診が行われている。さらに、持病を持つ住民の多くが同院を定期的に受診している。

令和元年の長和町住民の健康保険種別にみた健診・外来受診者の割合を調査した（図 2）。国保と後期高齢者では、大多数が健診または外来受診による血液検査の機



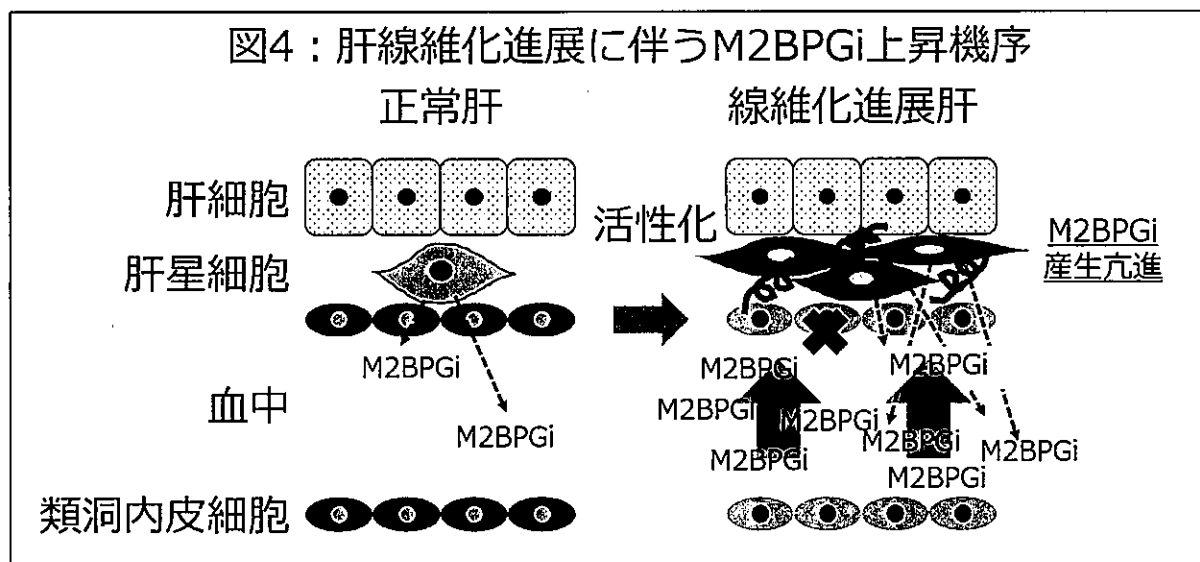
会を有していた。また、けんぽ等の場合、健診を他施設で受診する住民もいるため、正確な健診受診者の把握ができなかったが、少なくとも 46%は持病等で依田窪病院を受診していた。したがって、けんぽ等では、健診を他施設で受ける住民や、病院を受診しない住民においては、地域巡回健診時に採血を行うということを予定すれば、本研究における全町民を対象とした検査が 100%実施できる可能性が高い。さらに、宣伝・啓発活動により、本研究実施を広く情報提供し、健診または外来受診時に採血することで受検率 100%を目指すことが可能である。

また、受診者数が正確に把握可能であった令和元年の国保・後期高齢者の健診受診者 (1,028 人) のうち、約半数が肝機能異常を指摘されており (図 3)、そのうち 19%で精査が必要であった。しかし、27%の症例は二次精査が未受診であったことから、やはり二次精査の動機付けが必要である。さらに、肝炎ウイルス検査は 14%の症例のみが受検しており、本研究における全成人コホートでのウイルス肝炎拾い上げの必要性がある。



M2BPGi は、肝線維化の進展に伴って肝星細胞からの分泌が亢進する血清糖鎖マーカーであり⁷、線維化進展肝では上昇する (図 4)。申請者らは、この M2BPGi の慢性肝疾患における肝線維化診断の臨床的有用性を先駆けて報告し、肝がんや肝疾患の予後を予測するバイオマーカーとしての有用性も明らかにした⁸⁻¹⁰。M2BPGi は本邦で開発され、肝線維化診断の補助を目的に 2015 年に保険収載された。慢性肝炎・

肝硬変の診断と治療効果のモニタリングに有用であり、M2BPGi の上昇は肝臓病の病態進展を示唆する。しかしながら、これまでに、肝疾患の拾い上げと受診率向上に関する有用性に関しての報告はない。



2. 目的

本研究では、M2BPGi が肝臓病の病態進展を示唆することに着目し、肝疾患の拾い上げと受診の動機付けにおける有用性を、次の3点について明らかにする。

- 1) 長和町全成人において、M2BPGi を測定し、健常人の中で肝臓の病態進展が示唆される症例を明らかにする。
- 2) 同時に、肝炎ウイルスマーカーを測定し、ウイルス肝炎陽性例を明らかにする。
- 3) 肝炎ウイルスマーカー陽性症例、脂肪肝等の肝機能異常指摘症例において、M2BPGi が異常値であれば、受診を強く推奨する動機付けを行い、受診率の改善を図る。

本コホート研究において、効率的な肝疾患の拾い上げと受診の動機付けにおけるM2BPGi の臨床的意義が明らかになれば、肝臓病の早期発見に貢献できる。また、特に、多数の健常人を対象とした研究の報告がなく独創性が高い。さらに、肝炎ウイルスマーカー陽性者や、脂肪肝等の肝機能障害を呈する症例において、M2BPGi の値を考慮した受診勧奨を行うことで、二次精査の受診率向上に寄与する可能性がある。本研究では、全町民のウイルス肝炎拾い上げも同時に行い、受検・受診・受療が進めば、長和町コホートにおけるウイルス肝炎の **micro elimination** を宣言できる可能性がある。さらに、この手法の有用性が明らかになれば、それを長野県に広げることで **micro elimination** のきっかけ作りになり、さらに日本全体に広げることで本邦にお

けるウイルス肝炎撲滅を目指すきっかけを作ることができる。

3. 対象者：幼児や児童、生徒を除いた成人	約 3,900 人
A：町民ドックと特定健診（隔年）受診者：	約 2,400 人
・国民健康保険加入者：	約 1,200 人
・後期高齢者医療制度加入者：	約 1,200 人
B：協会けんぽ等加入者：	約 1,500 人

4. 適格性の基準

4.1. 選択基準

本研究関連検査に同意が得られた住民。

4.2. 除外基準

本研究検査に同意が得られなかった住民。すでにウイルス肝炎の診断を受け治療を開始している患者。要介護 3 以上で健診等の受診ができない患者。

4.3. 代諾者による同意が必要な被験者とその理由

代諾者による同意は必要ない。

5. 方法

5.1. 研究の種類・デザイン

介入を伴わない前向き観察研究（健診等で得られた生体試料または肝炎ウイルス等検査のために得られた生体試料を用いた探索的研究）

5.2. 研究のアウトライン

本研究は多施設共同研究で施行する。各施設の主たる役割は以下の通りである。

主研究施設：信州大学医学部内科学第二教室 研究の実施、統括、解析、報告

共同研究施設：国保依田窪病院 健診時血液採血の場所、健診データの供与

受託研究施設：シスメックス株式会社 M2BPGi と肝炎ウイルスマーカー測定
の試薬の提供

- ① 開始直前に、脂肪肝に関する認知度と、肝炎ウイルス検査の重要性と認知度に関する実態調査として簡単なヒアリング調査：アンケートを行う。アンケートは開始後 6 か月毎に施行し、情報提供と啓発の効果を確認する。
- ② 期間を通じ、本研究の検査を行うことの情報提供と啓発を行う。長和町の「広報ながわ」とケーブルテレビ「黒曜の里ゆいねっと」、依田窪病院広報誌「依田窪病院だより」、を通じて広く情報を提供する。この情報提供に関しては、ギリアド・サイエンシズ株式会社の協力を得て、1)『広報ながわ』

掲載 ウイルス性肝炎疾患啓発記事作成、2) B 型肝炎 C 型肝炎に関する啓発小冊子作成、3) 新聞またはケーブルテレビにおける疾患啓発コンテンツ作成、4) 健康診断時に送付される検査キットに肝炎検査の案内を封入する案内チラシの作成を行う。

- ③ 人間ドック・特定健診等採血時：同意を取得する。
- ④ 本研究で測定する項目（血清を用いて測定する）
 - ・肝炎ウイルス検査 5 項目：HBsAg、HBcAb、HBsAb、HCVAb、HCVAb II
 - ・肝線維化マーカー1 項目：M2BPGi
- ⑤ ④の検査結果について陽性・陰性所見を記載するとともに、M2BPGi 値も含め、専門家的観点から受診が勧められる場合はその旨を記載して、健診結果とともに対象者へお返しする。
- ⑥ 検査結果から、長和町コホートにおける、肝病態進展示唆例の拾い上げとウイルス肝炎感染状況をまとめる。
- ⑦ 検査結果返却から 6 か月をめぐり、医療機関受診が行われたか、二次精査依頼書の提出記録を確認し、受診率を算出する。

5.3. 中止基準

研究責任者又は研究分担者は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。

- ① 被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- ③ 研究全体が中止された場合
- ④ その他の理由により、研究責任者又は研究分担者が研究を中止することが必要と判断した場合

6. 観察・検査項目とスケジュール

2021 年 3 月～2023 年 3 月

- ① M2BPGi と肝炎ウイルスマーカー測定のため、健診時に 9.0ml の採血管に全血を上乗せ採血し、血清分離ののち最大 4.5ml を - 30 度で保存する。
- ② 健診時保存血清を用いて HISCL で以下の項目を測定する（保存から 1 週間以内の測定）：
HBsAg、HBcAb、HBsAb、HCVAb、HCVAb II、M2BPGi
- ③ 検査結果は健診結果とともに個人へ返却する（おおむね 2 週間以内）。

- ④ 症例は徐々に蓄積されるため、肝炎ウイルスマーカー陽性者数は定期的に解析を行う（3 か月毎）。
- ⑤ 受診・受療に至ったかについては、健診二次結果を確認する（おおむね検査施行後 6 か月）

2023 年 4 月～2024 年 3 月

- ⑥ 上記結果について、全体をまとめる。また、結果については、長和町の広報誌「広報ながわ」でも報告する。
- ⑦ その他：肝炎ウイルス結果については、長和町の協力の元、個人データとしてマイナンバーカード内にデジタル情報として保存するなど、「デジタル化」を目指す。

7. 有害事象の評価・報告

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であるため、侵襲が生じる可能性は極めて低い。また、血清採取についても、健診時に行われる採血と同時に行われるものであり、受検者への侵襲的負担はないかあっても極めて軽度である。万が一有害事象を認めたときは、研究責任者又は研究分担者は、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録にその旨を記載する。有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

8. 期待される利益及び予想される不利益

8.1. 臨床研究に参加することによる利益

本研究では、肝病態が進展している症例を拾い上げられる可能性とウイルス性肝炎に罹患しているかの有無を確認ができ、受診勧奨につながる。受診・受療につながれば、肝病態進展を抑制できる。

8.2. 臨床研究に参加することによる不利益

本研究は、健診と同時に検査検体を採取するため、通常の健診で生じる侵襲（採血）以外に被験者に対して介入や侵襲を伴う事が無い。また、本研究は無料で行い、対象者の金銭的負担はない。したがって不利益が生じる可能性は低い。

9. 研究の終了、中止・中断

9.1. 研究の終了

共同研究機関での研究の終了時には、研究責任者は、速やかに終了報告書を研究機関の長に提出する。

9.2. 研究の中止、中断

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

- ・被験者のリクルートが困難であると判断された場合
- ・予定症例数又は予定期間に達する前に、研究の目的が達成された場合
- ・新たな安全性情報（重篤な有害事象の発現を含む）により、研究継続が困難と判断された場合
- ・倫理指針及び研究実施計画書からの逸脱、契約違反等を行い、適切な研究継続が困難と判断された場合
- ・本学および依田窪病院倫理委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合

10. 目標症例数と研究期間

10.1. 目標症例数及び設定根拠

対象症例数 長和町町民のうち幼児や児童、生徒を除く約 3,900 人

国民健康保険加入者： 約 1,200 人

後期高齢者医療制度加入者： 約 1,200 人

けんぽ加入者： 約 1,500 人

長和町の全人口と、こども・健康推進課健康づくり係で行う健診事業内容から、対象症例を算出した。

10.2. 研究期間データ収集対象期間：2021 年 3 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日

10.3. 研究・解析期間：倫理委員会承認日から 2024 年 3 月 31 日を目安とする。

11. エンドポイント

主要評価項目：M2BPGi 異常値率と肝炎ウイルスマーカー陽性率、M2BPGi 異常値の肝機能異常指摘症例および肝炎ウイルスマーカー陽性者の受診率

副次的評価項目：年齢、性別、身長、体重、既往歴、臨床検査値（WBC, RBC, Hb, Plt, TP, Alb, BUN, Cre, eGFR(Cre), Na, K, Cl, T-Bil, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, M2BPGi）、肝炎ウイルスマーカー陽性者における受療率

12. 解析・分析方法

- ① M2BPGi および肝炎ウイルスマーカー等の検査受検率、および、肝炎ウイルスマーカー陽性率は検査実施症例が徐々に蓄積していくため、3 か月毎に解析する。
- ② 検査結果については、健診結果とともに個人へ返却する。ウイルス肝炎マーカーが陽性で受診の必要がある場合、M2BPGi 値の結果を踏まえ、臨床検査値の解釈を含めた専門的見解を記し、受診のすすめを作成し、結果とともに

に返却する。

- ③ 受診の有無については、検査施行からおおむね6か月をめどに調査を行い、受療率を算出する。

13. 倫理的事項

13.1. 遵守すべき規則

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日一部改正）に従って本研究を実施する。

13.2. 実施計画書の変更

本研究の研究実施計画書等の文書の変更又は改訂を行う場合は、あらかじめ依田窪病院および信州大学医学部の倫理委員会の承認を得る。

13.3. インフォームドコンセント

本研究では、肝炎ウイルスマーカー等測定に関しては、長和町の「広報ながわ」とケーブルテレビ「黒曜の里ゆいねっと」、依田窪病院広報誌「依田窪病院だより」、を通じて広く情報を提供する。さらに、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針第5章第12「インフォームドコンセントを受ける手続等」に基づき、被験者から個別同意を依田窪病院倫理委員会及び信州大学医学部倫理委員会で承認の得られた同意説明文書にて取得する。説明同意文書をあらかじめ郵送し、健診時等に同意文書を持参していただく。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる場合は、事前に依田窪病院倫理委員会及び信州大学医学部倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

13.4. 個人情報の取り扱い

依田窪病院から信州大学に試料・情報の提供を受ける場合は、依田窪病院において、対応表を作成し連結可能な状態で匿名化および暗号化し、試料・情報の提供を行う。研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して、対応表を作成し、匿名化を行い被験者の秘密保護に十分配慮する。対応表は個人情報管理者が管理する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料・情報を使用しない。

13.5. 倫理委員会等の承認

研究実施計画書等その他必要な文書について信州大学医学部の倫理委員会等の審査を受け、当該機関の長による実施の許可を得た上で、研究を開始する

こととする。

14. 研究の資金及び利益相反

本研究は、研究責任者が所属する診療科の研究費とシスメックス株式会社からの受託研究費で実施する。また、本研究の研究担当者は、「依田窪病院倫理審査申請の手順」にしたがって、依田窪病院臨床研究に係る利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。共同研究機関においては各機関で定められた利益相反に関する規程に基づき、本研究に係る利益相反に関する状況について必要な手続きを行う。

15. 被験者の費用負担又は謝礼

研究に参加することによって被験者の費用負担が増加することはない。

16. 健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、健診受診時に採取する被験者試料・情報を利用するものである。従って、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

17. 試料・情報の保存及び使用方法

17.1. 試料・情報の保存等について

本研究に係る試料・情報（研究に係わる文書及び研究データ等）は、管理責任者（研究責任者）のもと、試料は論文等の発表後5年間、情報（資料）は論文等の成果発表後10年間、内科学第二教室の施錠可能な冷凍庫及び保管庫に保管する。保管期間終了後、試料は、匿名化されたまま密封容器に廃棄あるいは焼却処分する。紙データは匿名化されたままシュレッダー等を用いて廃棄し、電子データはデータを完全に消去する。また、共同研究施設においては、主任施設に準じた対応をとる。

17.2. データの二次利用について

本試験で得られた試料・情報については、改めて研究計画書を作成し信州大学倫理委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人情報とリンクしない形で二次利用することがあり得る。その際は新たに、実施計画書を作成し、倫理委員会の承認を得たうえで実施する。

18. 試料・情報の提供に関する記録

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の「第5章／第12 インフォームド・コンセントを受ける手続等」に基づき、以下の通り記録を作成・保管する。

18.1. 健診検査データに関して

- ① 提供元の機関名：国保依田窪病院
- ② 提供を受ける試料・情報：健診検査データ
- ③ 提供方法：電子メール、データベースへの登録 等
- ④ 試料・情報の提供に関する記録として、必要事項を記載した本研究実施計画書を研究終了後5年間保管する。

18.2. 血清に関して

- ① 提供先の機関：シスメックス
- ② 提供する試料：血清
- ③ 提供方法：郵送等
- ④ HISCL の測定結果に疑義が生じた際は、血清 1ml をシスメックス社に提供し、疑義理由について検討を依頼する。提供検体については双方が記録管理を行う。

19. 進捗状況の報告

研究の進捗状況を1年に1回依田窪病院および信州大学医学部倫理委員会に報告する。研究を終了したときは、病院長および医学部長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。共同研究機関においては、研究の進捗状況を1年に1回研究機関の長に報告する。研究を終了したときは、研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

20. 研究成果の帰属

本研究の成果は、信州大学医学部内科学第二教室に帰属するものとする。研究責任者は、本研究の成果を国内学会や国際学会にて公表する。

21. 研究実施体制

【研究者】

◎ 城下 智	信州大学医学部内科学第二教室	准教授
○ 小林 浩幸	信州大学医学部内科学第二教室	大学院生・医員
○ 若林 俊一	信州大学医学部内科学第二教室	大学院生・医員
山下 裕騎	信州大学医学部内科学第二教室	大学院生

杉浦 亜弓 信州大学医学部医学教育研修センター 助教（診療）
山崎 智生 信州大学医学部内科学第二教室 助教（診療）
●梅村 武司 信州大学医学部内科学第二教室 教授

（◎：研究実施責任者、○：主たる研究者、●：研究統括責任者）

上記が研究データの収集やウイルス肝炎マーカーの測定を行い、研究責任者がデータを解析していく

【個人情報管理者】

須山 和弘 国保依田窪病院 副院長・健康管理センター長

【研究支援・技術補佐】

赤羽 由紀 信州大学医学部内科学第二教室 技術補佐員

ウイルス肝炎マーカーの測定に関する研究支援・技術補佐を行う

【研究協力者】

羽田 健一郎 長和町

三澤 弘道 国保依田窪病院 院長

須山 和弘 国保依田窪病院 健康管理センター長

城下 奈央 国保依田窪病院 健康管理センター医師

【受託研究者】

◎松森 信宏 シスメックス株式会社 日本・東アジア地域本部 本部長

○恩賀 伸治 日本・東アジア地域本部 カスタマーサポート部

○福田 滋弘 日本・東アジア地域本部 カスタマーサポート部

○中村 恵理那 日本・東アジア地域本部 カスタマーサポート部

○坂本 美佐 日本・東アジア地域本部 カスタマーサポート部

（◎：受託研究責任者、○：測定結果に疑義が生じた場合の検体精査担当者）

【研究サポート】

ギリアド・サイエンス株式会社・アッヴィ合同会社 ウイルス性肝炎疾患啓発記事の作成、啓発小冊子作成、新聞またはケーブルテレビにおける疾患啓発コンテンツ作成、肝炎検査の案内チラシの作成

参考文献

1. 城下智, 田中榮司. 肝臓の主な病因とその治療 B 型慢性肝炎. 日本臨牀 2018;76:273 - 279.
2. Joshita S, Sugiura A, Umemura T, Yamazaki T, Fujimori N, Matsumoto A, Usami Y, et al. Clinical impact of normal alanine aminotransferase on direct-acting antiviral outcome in patients with chronic hepatitis C virus

- infection. *JGH Open* 2020;4:574-581.
3. Joshita S, Sugiura A, Yamazaki T, Fujimori N, Yamashita Y, Matsumoto A, Tanaka E, et al. Clinical Influence of Hepatitis C Virus Eradication by Direct-acting Antivirals on Lipid Levels and “Ningen Dock” Health Check-up Categories in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Ningen Dock International* 2020;7:19-25.
 4. Sugiura A, Joshita S, Umemura T, Yamazaki T, Fujimori N, Kimura T, Matsumoto A, et al. Past history of hepatocellular carcinoma is an independent risk factor of treatment failure in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antivirals. *J Viral Hepat* 2018;25:1462-1471.
 5. Sugiura A, Joshita S, Yamashita Y, Yamazaki T, Fujimori N, Kimura T, Matsumoto A, et al. Effectiveness of Glecaprevir/Pibrentasvir for Hepatitis C: Real-World Experience and Clinical Features of Retreatment Cases. *Biomedicines* 2020;8:74.
 6. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M. Micro-elimination - A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2017;67:665-666.
 7. Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, Hige S, et al. A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep* 2013;3:1065.
 8. Ichikawa Y, Joshita S, Umemura T, Shobugawa Y, Usami Y, Shibata S, Yamazaki T, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein may predict liver fibrosis and progression to hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2017;47:226-233.
 9. Joshita S, Yamashita Y, Sugiura A, Uehara T, Usami Y, Yamazaki T, Fujimori N, et al. Clinical utility of FibroScan as a non-invasive diagnostic test for primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1208-1214.
 10. Umemura T, Joshita S, Sekiguchi T, Usami Y, Shibata S, Kimura T, Komatsu M, et al. Serum Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2-Binding Protein Level Predicts Liver Fibrosis and Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:857-864.