Mac-2 結合蛋白 (M2BP) 糖鎖修飾異性体キット HISCL® M2BPGi® 試薬の基礎性能評価と臨床的有用性の検討

福島 良明[*1]，永野 貞明[*1]，清田 育男[*1]，池上 正[*2]

＊1 東京医科大学茨城医療センター 中央検査部：茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1（〒 300-0395）
＊2 東京医科大学茨城医療センター 内科（消化器）

要　旨

C 型慢性肝炎患者の診療において，肝線維化の進展程度を把握することは臨床上極めて重要である．今回，全自動免疫測定装置 HISCL®-5000 (シスメックス株式会社) を用いて，Mac-2 結合蛋白 (M2BP) 糖鎖修飾異性体キット HISCL® M2BPGi® 試薬 (以下，HISCL M2BPGi 試薬：シスメックス株式会社) の基礎性能評価および臨床的有用性の評価を検討した．同時再現性，日差再現性，最小検出感度，希釈直線性は良好であり，共存物質の測定値への影響も認められなかった．肝線維化指標の一つである Fib-4 index との相関性は，相関係数 r=0.682 と中等度の相関関係が得られた．C 型慢性肝炎における，本試薬のカットオフ値 (1.0 C.O.I.) 以上を陽性とした場合，感度は 86%，特異度は 97%であった．また，M2BPGi 値 (C.O.I.) は健常人では低値であり，肝生検による肝線維化ステージ (新犬山分類) の進展に伴い有意に高値になった．以上より，本試薬は肝線維化マーカーとして有用であると考える．

キーワード　M2BPGi，肝線維化マーカー，C 型慢性肝炎

はじめに

C 型肝炎は，ヒト C 型肝炎ウイルス (HCV) を原因とする肝炎であり，日本における肝がん発生要因の約 7 割を占めている．HCV 感染後，7 割～ 8 割が慢性肝炎を発症し，年数とともに肝線維化のステージが進行することで，肝硬変，肝癌へと進行する[1)]．C 型慢性肝炎では肝線維化の進展スピードは，およそ 10 年間で 1 ランク上がるとされ，比較的ゆっくりと進んでいくとされる．また肝線維化の進展に比例して発癌率は高まり，肝線維化ステージ F4 (新犬山分類) である肝硬変になると約 8%の発癌率になると報告されている[2)]．そのため，C 型肝炎の治療前に肝線維化ステージを診断することは，肝細胞癌の高リスク群を予測するうえで，また C 型慢性肝炎患者における肝線維化診断の適切なモニタリングは，肝線維化に対する早期治療の開始およびその予後という点で[1～5)]，それぞれ臨床上極めて重要である[2)]．しかし，肝線維化診断のゴールドスタンダードである肝生検組織診断は，患者への侵襲が強く入院を必要とすること，組織のサンプリングから結果報告までの所要日数が長いこと，高額な検査費用がかかること，などの問題があるため，反復検査を行いにくい[3)]．一方，肝線維化の血清マーカーには，ヒアルロン酸，プロコラーゲンⅢ (P-Ⅲ-P)，タイプⅣコラーゲンなどの直接マーカーや APRI，Fib-4 index，Forn's index などの間接マーカーがある．しかし血清マーカーによる診断は，正診率や病理診断との相関性が低いものもあり，また検査項目によっては，高度な測定を必要とするため，現在のところ標準法とはなっていない[3)]．また超音波装置，MRI などの機器による画像検査は，非侵襲的で診断精度も比較的高いが，肥満や腹水・肝萎縮などの影響により検査不適正となるケースもある．また高額な機器が必要となるため，すべての患者に適用できないという弱点がある[3, 4)]．C 型慢性肝炎における肝線維化評価方法は，患者に非侵襲的であり，定量的，迅速性，高い信頼性，簡単，低価格，高感度，線維化以外の原因による影響を受けないことが理想的である[3)]．

Web 公開日：2016 年 11 月 1 日

さて，近年，肝線維化はマトリックスの生成と分解のバランスにより動的に変化していることが明らかになってきた．このことは，治療による肝線維化の経過を観察することで重症度をモニタリングすることができることを示している．そのため，侵襲性が低く反復検査の可能な精度の高い検査法が，これまで以上に求められるようになっている[3)]．このような要望に応える形で，新たに全自動免疫測定装置HISCL®-5000（以下，HISCL-5000：シスメックス株式会社，以下，シスメックス社）を用いて簡便かつ迅速（反応時間17分）に測定できるMac-2結合蛋白(M2BP)糖鎖修飾異性体キットHISCL® M2BPGi® 試薬（以下，HISCL M2BPGi試薬：シスメックス社）が発売された．今回，これらの試薬と装置の基礎性能および臨床的有用性について検討したので報告する．

測定原理

本法は2ステップサンドイッチ法を用いた化学発光酵素免疫測定法を原理としている．

試料中のM2BP糖鎖修飾異性体と試薬中の*Wisteria Floribunda Agglutinin* (WFA)固定化磁性粒子が特異的に反応し，さらにALP標識抗M2BPモノクローナル抗体（マウス）を加えると磁性粒子上のM2BPと特異的に反応する．試薬添加により発光基質CDP-Star®が磁性粒子上のALPにより分解され，生じた発光の強度を測定する．試料中のM2BP糖鎖修飾異性体量に応じて発光強度は増加する．

対　象

対象検体として，当院においてC型慢性患者と診断された入院・外来患者血清74検体を用いた．また，陰性群対照として当検査室職員の血清34検体を用いた．

本研究は東京医科大学茨城医療センターの臨床研究倫理審査委員会において承認を得て行った．

試薬・測定機器

測定試薬に，HISCL M2BPGi試薬を使用し，測定機器に，HISCL-5000を用いて測定を行った（**表1**）．

表1．機器試薬＆キャリブレーション＆コントロール結果

使用装置	Serial No.	Software
HISCL-5000	11152	00-16

使用試薬	ロット
HISCL M2BPGi 試薬	BS0003
HISCL M2BPGi キャリブレータ	ZS4002
HISCL M2BPGi コントロール	QNMB-002
HISCL 発光基質セット	ZS4007

■キャリブレーション

M2BPGi	発光強度
NC	2,995
	2,094
PC	1,349,187
	1,376,943

■コントロールデータ

HISCL M2BPGi コントロール

	Reference value (C.O.I.)	Reference range (C.O.I.)	C.O.I.
Level 1 (Lot No.QNMB-102)	2.00	1.40 ～ 2.60	1.94
			1.90
			1.96
Level 2 (Lot No.QNMB-202)	4.98	3.49 ～ 6.47	5.08
			5.12
			4.86

方法・結果

1．同時再現性

3 濃度の患者血清 (低濃度はプール血清) を用いて各 10 回連続測定を行い，測定値の平均値と標準偏差 (SD) から変動係数 (CV) を求めた．その結果，変動係数 (CV) は 1.23 ～ 1.72％であった (**表２**).

2．日差再現性

3 濃度の患者血清 (低濃度はプール血清) および 2 濃度の専用コントロールを用いて 7 日間連続 2 重測定を行い，測定値の平均値と標準偏差 (SD) から変動係数 (CV) を求めた．その結果，変動係数 (CV) は 1.05 ～ 2.98％であった (**表３**).

表２．同時再現性

n=10

	M2BPGi 陽性 (1+) 血清		M2BPGi 陽性 (2+) 血清		M2BPGi 陽性 (2+) 血清	
	C.O.I.	Level	C.O.I.	Level	C.O.I.	Level
1	1.30	1+	4.07	2+	12.55	2+
2	1.33	1+	4.02	2+	12.87	2+
3	1.36	1+	4.06	2+	12.78	2+
4	1.33	1+	4.13	2+	12.97	2+
5	1.34	1+	3.98	2+	12.70	2+
6	1.35	1+	4.04	2+	12.87	2+
7	1.34	1+	4.07	2+	12.43	2+
8	1.34	1+	4.13	2+	12.37	2+
9	1.32	1+	4.09	2+	12.79	2+
10	1.33	1+	3.90	2+	12.83	2+
Ave.	1.334	—	4.049	—	12.716	—
Max.	1.36	—	4.13	—	12.97	—
Min.	1.30	—	3.90	—	12.37	—
SD	0.016	—	0.070	—	0.201	—
CV (%)	1.23	—	1.72	—	1.58	—

表３．日差再現性

n=7

	コントロール 1			コントロール 2			プール血清			中濃度血清			高濃度血清		
	1 回目	2 回目	Ave	1 回目	2 回目	Ave	1 回目	2 回目	Ave	1 回目	2 回目	Ave	1 回目	2 回目	Ave
	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.	C.O.I.
10 月 24 日	1.94	1.90	1.92	5.08	5.12	5.10	1.30	1.33	1.32	4.07	4.02	4.05	12.55	12.87	12.71
10 月 25 日	1.89	2.01	1.95	4.92	5.10	5.01	1.40	1.36	1.38	4.12	4.22	4.17	13.41	13.63	13.52
10 月 26 日	1.92	1.98	1.95	5.02	4.93	4.98	1.41	1.40	1.41	4.42	4.29	4.36	13.71	13.62	13.67
10 月 27 日	1.94	1.95	1.95	4.83	4.86	4.85	1.42	1.42	1.42	4.39	4.30	4.35	14.23	13.55	13.89
10 月 28 日	1.90	1.99	1.95	4.91	4.84	4.88	1.46	1.39	1.43	4.12	4.24	4.18	13.85	13.44	13.65
10 月 29 日	1.86	2.01	1.94	4.87	4.93	4.90	1.45	1.41	1.43	4.27	4.22	4.25	13.80	13.68	13.74
10 月 30 日	1.86	1.93	1.90	4.88	4.92	4.90	1.41	1.45	1.43	4.25	4.19	4.22	13.63	13.34	13.49
Ave.			1.934			4.944			1.401			4.223			13.522
Max.			1.95			5.10			1.43			4.36			13.89
Min.			1.90			4.85			1.32			4.05			12.71
SD			0.0203			0.0895			0.0418			0.1073			0.3828
CV (%)			1.05			1.81			2.98			2.54			2.83
R			0.05			0.25			0.12			0.31			1.18

3．最小検出感度

低濃度患者プール血清を専用希釈液にて段階希釈し，10 回連続測定して発光強度の値を使用して平均値 ± 2SD 法にて最小検出感度を求めた．その結果，最小検出感度は 0.002（C.O.I.）以下であった（**表４**）．

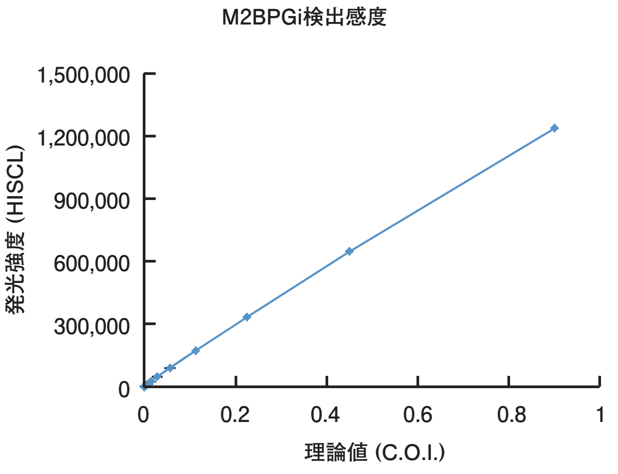
4．希釈直線性

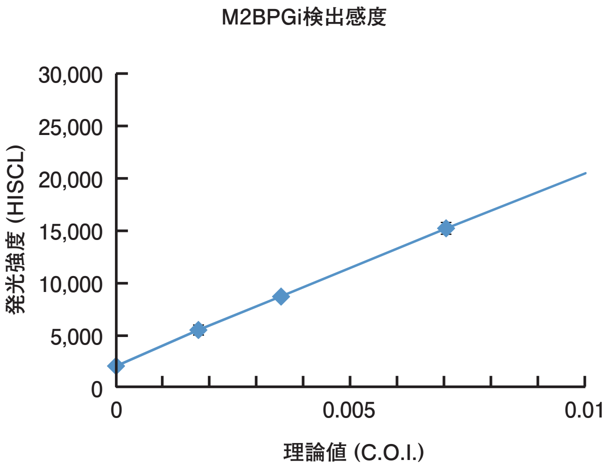
中濃度および高濃度患者血清，2 濃度の専用コントロールを専用希釈液にて 5 段階希釈し，2 重測定し希釈直線性の評価を行った．その結果，M2BPGi コントロール L1 で ± 10％を外れる点もあったが，

表４．最小検出感度

発光強度

M2BPGi 濃度 (C.O.I.)	0.000	0.002	0.004	0.007	0.014	0.028	0.056	0.113	0.225	0.450	0.900
希釈倍率	0	1/512	1/256	1/128	1/64	1/32	1/16	1/8	1/4	1/2	1/1
発光強度	2,114	5,644	8,627	15,158	27,658	50,741	91,542	171,551	341,242	655,115	1,262,865
	1,803	5,743	8,693	14,910	27,969	50,908	91,418	176,357	336,623	652,120	1,236,748
	2,046	5,703	8,854	15,245	27,978	51,387	93,408	175,951	335,291	660,182	1,180,844
	1,829	5,128	8,671	15,664	27,228	52,780	91,002	177,686	328,367	650,863	1,248,221
	2,028	5,388	8,882	15,394	28,222	49,736	94,642	175,951	336,143	636,042	1,265,290
	2,125	5,191	8,770	15,041	26,315	52,718	93,467	173,209	342,261	658,181	1,225,611
	2,208	5,607	8,495	15,279	27,212	52,326	92,048	179,559	333,185	651,374	1,237,839
	2,060	5,232	8,614	15,314	27,417	51,162	91,075	172,563	327,496	651,030	1,241,372
	2,012	5,702	8,618	14,938	28,302	49,346	90,771	171,830	333,400	623,060	1,264,449
	1,977	5,367	8,466	14,681	26,972	50,773	91,540	174,969	336,970	641,794	1,200,351
平均値	2,020	5,471	8,669	15,162	27,527	51,188	92,091	174,963	335,098	647,976	1,236,359
SD	126	236	137	281	622	1,162	1,298	2,640	4,780	11,313	27,870
+2SD	2,272	5,942	8,943	15,724	28,770	53,513	94,687	180,243	344,658	670,603	1,292,100
-2SD	1,768	4,999	8,395	14,601	26,284	48,863	89,496	169,683	325,537	625,349	1,180,618
標準誤差	0.89	0.65	0.85	0.60	0.40	0.29	0.28	0.19	0.14	0.09	0.06
最大値	2,208	5,743	8,882	15,664	28,302	52,780	94,642	179,559	342,261	660,182	1,265,290
最小値	1,803	5,128	8,466	14,681	26,315	49,346	90,771	171,551	327,496	623,060	1,180,844
⊿	405	615	416	983	1,987	3,434	3,871	8,008	14,765	37,122	84,446
CV	6.2%	4.3%	1.6%	1.9%	2.3%	2.3%	1.4%	1.5%	1.4%	1.7%	2.3%





14.00 (C.O.I.) まで直線性が確認できる検体もあった．この原因は検体により挙動が異なるためではないかと考えられる (**表５**)．

※希釈による測定を保証されていない試薬ですが，直線性を評価するために，本文献では，希釈による検討を行いました．

表５．希釈直線性試験

(1) 試験方法

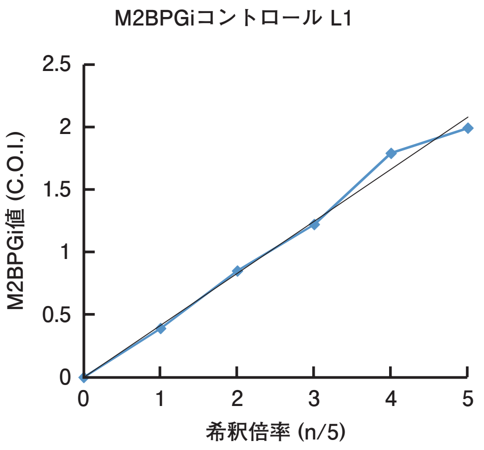
M2BPGi コントロール，血清 2 例を HISCL 検体希釈液にて 5 段階希釈し，各希釈系列試料を 2 回測定し，希釈直線性を確認する．

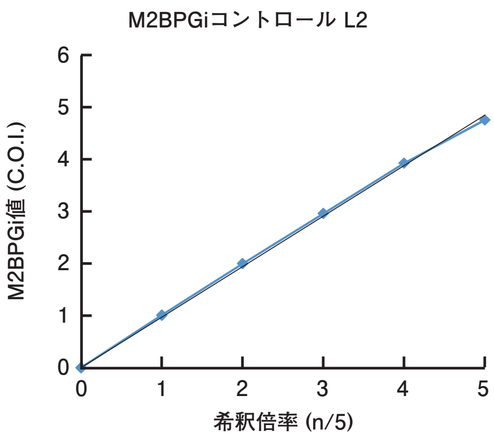
(2) 試験結果

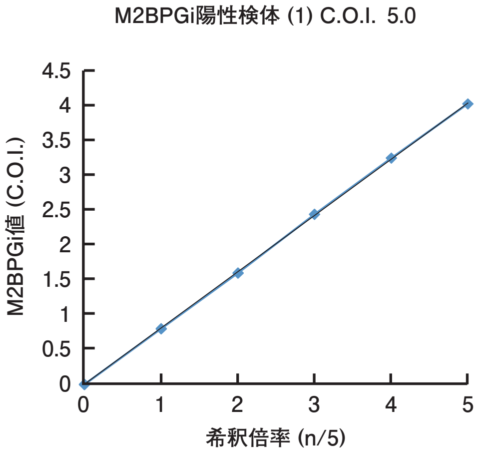
希釈サンプル調製

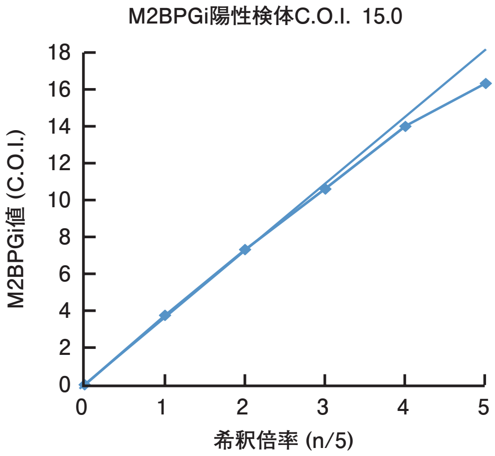
	0	1/5	2/5	3/5	4/5	5/5
血清検体	0 μL	40 μL	80 μL	120 μL	160 μL	200 μL
HISCL 検体希釈液	200 μL	160 μL	120 μL	80 μL	40 μL	0 μL

希釈率	M2BPGi コントロール L1			M2BPGi コントロール L2			M2BPGi 陽性検体 (1) C.O.I. 5.0			M2BPGi 陽性検体 (2) C.O.I. 15.00		
	測定値 (C.O.I.)	理論値 (C.O.I.)		測定値 (C.O.I.)	理論値 (C.O.I.)		測定値 (C.O.I.)	理論値 (C.O.I.)		測定値 (C.O.I.)	理論値 (C.O.I.)	
0	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
1/5	0.39	0.39	100.0%	1.01	1.01	100.0%	0.80	0.80	100.0%	3.76	3.76	100.0%
2/5	0.85	0.77	109.7%	2.00	2.02	99.0%	1.60	1.59	100.6%	7.32	7.51	97.4%
3/5	1.22	1.16	105.2%	2.96	3.03	97.5%	2.44	2.39	102.1%	10.61	11.27	94.1%
4/5	1.79	1.54	115.9%	3.93	4.04	97.3%	3.25	3.18	102.0%	14.00	15.02	93.2%
5/5	1.99	1.93	103.1%	4.76	5.05	94.2%	4.03	3.98	101.3%	16.32	18.78	86.9%







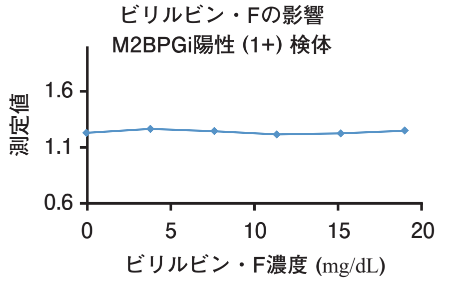


5．共存物質の影響

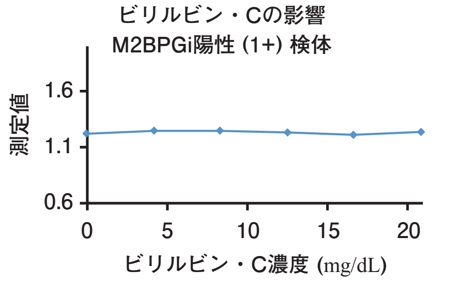
低濃度患者プール血清に段階希釈した干渉チェック・A プラス（シスメックス社），干渉チェック・RF プラス（シスメックス社）を添加して影響を検討した．その結果，ビリルビン・F は 18.9 mg/dL，ビリルビン・C は 20.8 mg/dL，溶血ヘモグロビンは 500 mg/dL，乳ビは 1,410 FTU，リウマトイド因子は 500 IU/mL まで影響は認められなかった（**表６**）．

表６．共存物質の影響

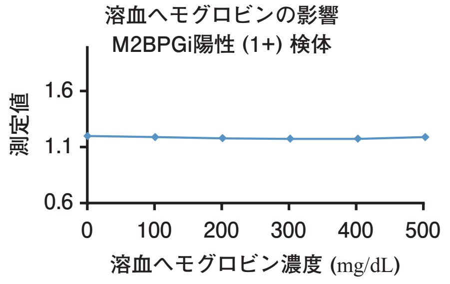
		ビリルビン・F					
		0/5	1/5	2/5	3/5	4/5	5/5
ビリルビン・F濃度 (mg/dL)		0.0	3.8	7.6	11.3	15.1	18.9
M2BPGi陽性 (1+) 検体	C.O.I.	1.25	1.30	1.24	1.20	1.23	1.26
		1.21	1.23	1.25	1.23	1.22	1.24
	Mean	1.230	1.265	1.245	1.215	1.225	1.250
	影響度	100.0%	104.0%	99.2%	96.0%	98.4%	100.8%



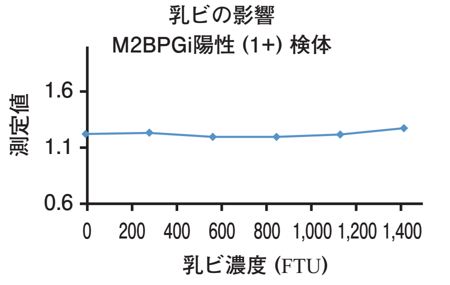
		ビリルビン・C					
		0/5	1/5	2/5	3/5	4/5	5/5
ビリルビン・C濃度 (mg/dL)		0.0	4.2	8.3	12.5	16.6	20.8
M2BPGi陽性 (1+) 検体	C.O.I.	1.25	1.26	1.28	1.27	1.23	1.23
		1.22	1.26	1.24	1.22	1.22	1.27
	Mean	1.235	1.260	1.260	1.245	1.225	1.250
	影響度	100.0%	100.8%	102.4%	101.6%	98.4%	98.4%



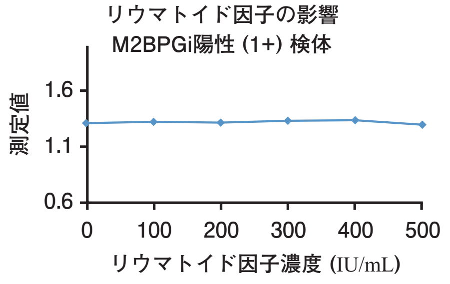
		溶血ヘモグロビン					
		0/5	1/5	2/5	3/5	4/5	5/5
溶血ヘモグロビン濃度 (mg/dL)		0	100	200	300	400	500
M2BPGi陽性 (1+) 検体	C.O.I.	1.23	1.24	1.20	1.17	1.20	1.23
		1.21	1.18	1.20	1.22	1.19	1.19
	Mean	1.220	1.210	1.200	1.195	1.195	1.210
	影響度	100.0%	100.8%	97.6%	95.1%	97.6%	100.0%



		乳ビ					
		0/5	1/5	2/5	3/5	4/5	5/5
乳ビ濃度 (FTU)		0	282	564	846	1,128	1,410
M2BPGi陽性 (1+) 検体	C.O.I.	1.26	1.25	1.24	1.25	1.25	1.32
		1.24	1.27	1.21	1.20	1.24	1.28
	Mean	1.250	1.260	1.225	1.225	1.245	1.300
	影響度	100.0%	99.2%	98.4%	99.2%	99.2%	104.8%



		リウマトイド因子					
		0/5	1/5	2/5	3/5	4/5	5/5
RF因子濃度 (IU/mL)		0	100	200	300	400	500
M2BPGi陽性 (1+) 検体	C.O.I.	1.35	1.40	1.36	1.38	1.38	1.35
		1.33	1.30	1.33	1.34	1.35	1.30
	Mean	1.340	1.350	1.345	1.360	1.365	1.325
	影響度	100.0%	103.7%	100.7%	102.2%	102.2%	100.0%



6．Fib-4 index との相関

患者検体69例を用いて治療開始前における，M2BPGi値（C.O.I.）とFib-4 indexの相関関係を検討した．その結果，相関係数r=0.682，回帰式y=0.640x+0.026であった（**図1**）．

7．感度・特異度

C型慢性肝炎患者74名，健常人34名で評価した．その結果，治療開始前感度58％，治療開始後感度86％，特異度97％であった（**表7**）．

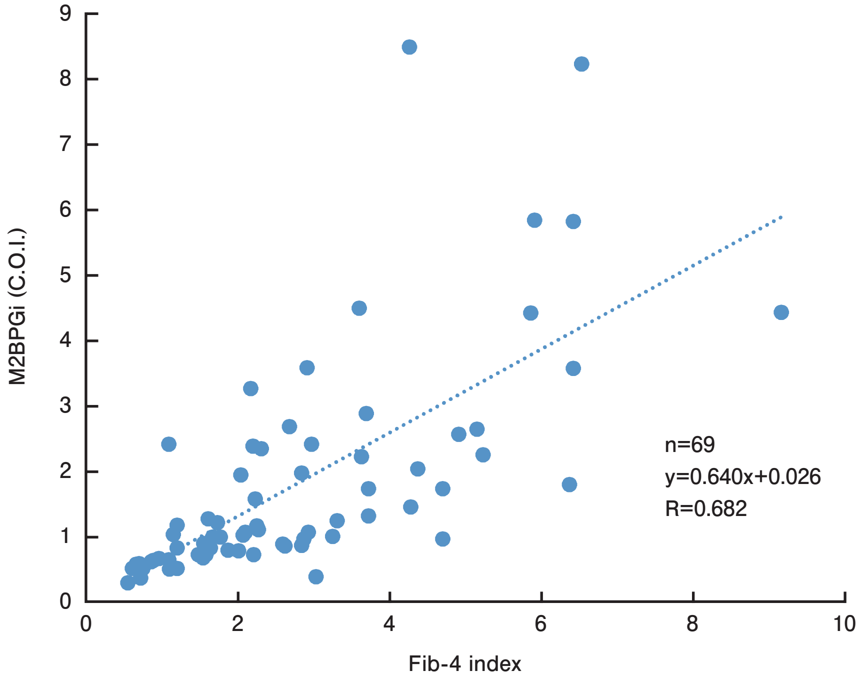


図1．Fib-4 index との相関性

表7．感度・特異度

	C型慢性肝炎患者	健常人	合計
M2BPGi 陽性	43➡64※	1	44
M2BPGi 陰性	31➡10※	33	64
合計	74	34	108

※経過観察中に21例が陽性化した

感度	58%➡86%
特異度	97%

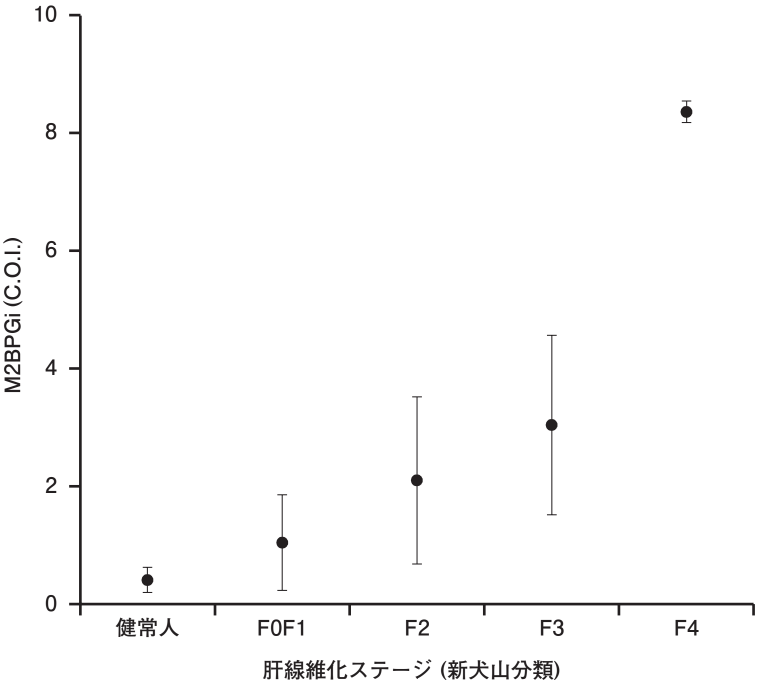
８．肝線維化ステージとの比較

陰性群対象として，健常人 34 名，疾患群としてＣ型慢性肝炎患者で肝生検を施行した 67 名を検討した．その結果，M2BPGi 値（C.O.I.）は健常人では，平均値（標準偏差）0.421（0.212）C.O.I.，肝線維化ステージ F0F1（新犬山分類）で 1.054（0.813）C.O.I.，F2 で 2.109（1.418）C.O.I.，F3 で 3.048（1.523）C.O.I.，F4 で 8.360（0.184）C.O.I. であった（**表８**）.

表８．肝生検査の線維化ステージ比較

(C.O.I.)

区分	平均値	標準偏差	データ数	最小値	最大値
健常人	0.421	0.2116	34	0.14	1.27
F0F1	1.054	0.8129	37	0.29	4.49
F2	2.109	1.4183	22	0.51	5.84
F3	3.048	1.5231	6	1.57	5.82
F4	8.36	0.1838	2	8.23	8.49



考　察

今回，患者に対して非侵襲的であり，簡便，迅速な診断方法である，HISCL-5000を用いたHISCL M2BPGi試薬の基礎性能評価および臨床的有用性の評価を検討した．その結果，同時再現性および日差再現性はCV3.0％以内であり，最小検出感度は0.002（C.O.I.）以下，直線性は14.00（C.O.I.）まで認められた．また，共存物質の測定値への影響は，ビリルビン・Fは18.9 mg/dL，ビリルビン・Cは20.8mg/dL，溶血ヘモグロビンは500 mg/dL，乳ビは1,410FTU，リウマトイド因子は500 IU/mLまで影響は認められず，基礎性能は良好である．

また，肝線維化の指標とされるFib-4 indexとは中等度の相関（r=0.682，y=0.640x+0.026）が認められた．是永らの検討では，超音波装置を用いた測定とも中等度の相関が認められている[4)]．C型慢性肝炎患者74名，健常人34名での感度は，治療開始前で58％であったが経過観察中にM2BPGi値の陽性化した症例が21例みられ86％となった．この結果から治療開始後も肝線維化が動的に変化していることが示唆され，線維化判定の反復検査の必要性が考えられた．特異度は97％であった．健常人で1名陽性となったがM2BPGi値1.27（C.O.I.）と低値であり基準値（1.00未満（C.O.I.））設定時の条件が健常人血清の平均値+2.5SDのためと考えられた．また，肝生検を施行した67症例における肝線維化ステージ毎の比較では，健常者に対し肝線維化ステージが上がる毎にM2BPGi値も有意に上昇することが確認できたが，F2とF3のステージ間では統計学的に優位な差は得られなかった（P=0.165）．これらの結果は，本検査の報告様式に反映されており，検査結果は（－），（1+），（2+）での報告様式をとっている．（1+）はC型慢性肝炎（F0～F3）に相応し，（2+）は肝硬変（F4）に相応している．

今後，偽陽性や偽陰性になる要因などの検討を重ねる必要があると考えるが，C型慢性肝炎患者における肝線維化のモニタリング検査に十分利用可能である結果が得られた．

まとめ

HISCL-5000を用いたHISCL M2BPGi試薬の基礎性能は良好であり，従来の肝線維化診断法に対して患者に非侵襲的で，簡便かつ迅速（反応時間17分）に測定可能であり，経過観察中の反復検査や診断前検査にも対応可能であるため，臨床検査に有用な試薬である．C型慢性肝炎患者において，肝線維化の程度を知ることは臨床上，極めて重要であり，本試薬により肝線維化のモニタリング検査を行うことは，C型肝炎の治療を行ううえで有用であると考えられた．

参考文献

1）SCIENTIFIC REPORT（Nature Publishing Group）肝線維化の進行度を，簡単かつ迅速に判定する糖鎖マーカーM2BPGi

2）飯尾悦子　他．新規糖鎖マーカー「Mac-2結合タンパク糖鎖修飾異性体（M2BPGi）」による肝線維化評価．モダンメディア．2016；62（2）：15-20

3）齋藤英胤，海老沼浩利．肝線維化の非侵襲的な診断．病理と臨床．2010；28（12）：1234-1239

4）是永匡紹　他．新規肝線維化マーカーとしてのM2BPGiの有効性と肝硬度測定との比較．肝担膵．2015；70（増）：21-26

5）調憲　他．肝線維化マーカーWFA結合性M2binding protein（M2BPGi）の臨床的意義各種線維化マーカーとの比較．肝担膵．2015；70（増）：35-38

Basic Performance Evaluation and Consideration in the Clinical Utility of Liver Fibrosis Marker: Mac-2 Binding Protein, M2BPGi™ Assay Kit

Yoshiaki FUKUSHIMA[*1], Sadaaki NAGANO[*1], Ikuo SEITA[*1] and Tadashi IKEGAMI[*2]

*1 Clinical Laboratory, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center, 3-20-1Chuo, Ami-machi, Inashiki-gun, Ibaraki-ken, Japan 300-0395
*2 Department of Gastroenterological Medicine, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

SUMMARY

The very important clinically to grasped the degree of the liver fibrosis in medical examination and treatment of C type chronic hepatitis patient. We investigated the basic performance evaluation and consideration in the clinical utility of liver fibrosis marker: Mac-2 binding protein, "M2BPGi™ Assay Kit", using the fully automated immunoassay system "HISCL-5000". We obtained good within-run reproducibility, between-days reproducibility, detection limit and linearity for the measured values of M2BPGi (C.O.I.). There was no effect of interfering substances on the measured values. Correlation with Fib-4 index which is one of the liver fibrosis index were obtained moderate correlation with the correlation coefficient r=0.682. Sensitivity and specificity of this reagent in C type chronic hepatitis is 86% and 97%. And M2BPGi value (C.O.I.) is a low value in healthy people and became significantly higher with the progress of liver fibrosis stage by liver biopsy (New Inuyama classification) . These findings demonstrate that the reagent is useful as a liver fibrosis marker.

Key Words M2BPGi, The Liver Fibrosis Marker, C Type Chronic Hepatitis