

慢性肝炎から肝硬変への進展率評価指標の策定に資する研究

分担研究者：板倉 潤 所属先 武蔵野赤十字病院 消化器科

研究要旨：肝硬変への進展を判定することは、その後の肝発癌性を含め、患者予後の面から、また肝炎政策の面からも重要である。しかし肝硬変の診断は臨床的には様々な臨床データから総合的に判断されるものであり、単一の指標はない。様々な画像診断法や線維化判定式が存在するが、進行慢性肝炎から肝硬変への進展を判定可能かどうかは明らかではない。本研究では臨床応用されている線維化判定式や各種画像検査を含め慢性肝炎から肝硬変への進展率（移行率）を評価できる汎用性の高い指標を確立することを目標とし、本年度は世界的にすでに臨床応用されている線維化判定式 **APRI** および **FIB-4 index** の有用性の検討を行った。以下の 3 コホートに対し、それぞれ検討を行った；① 2 回肝生検症例の生検間隔期間、② 肝生検で肝硬変と診断された症例の後ろ向き採血データ解析、③ 肝生検で **F3** と診断された症例の前向きデータ解析。比較的多数の症例で検討可能であったコホート②の **C** 型肝炎例でのみ **APRI**、**FIB-4 index** の経時的増加が観察可能であった。より大規模な症例集積の上、検討を継続する予定である。

A. 研究目的

我が国の肝がん罹患率は 2008 年をピークに減少傾向であるが、罹患者数はいまだに多い。肝がんの原因として非ウイルス性（アルコール性肝炎、脂肪肝炎など）が増加傾向ではあるものの、ウイルス肝炎（**B** 型肝炎、**C** 型肝炎）の割合は依然として高く、ウイルス肝炎対策は大きな課題である。2016 年に肝炎対策基本指針の見直しが行われ、適切かつ良質な肝炎医療の提供というスキームの中で、肝硬変又は肝がんへの移行者を減らすことが目標と設定された。肝硬変の診断は様々な臨床データから総合的に判断されるのが通常であり、単一で診断可能な確立した指標はない。また慢性肝炎から肝硬変への進展を測る臨床指標として確立した指標もない。本研究は、慢性肝炎から肝硬変への進展率（移行率）を評価できる汎用性の高い指標の作成を目指すものである。本

年度は現在臨床応用されている肝線維化判別式について、線維化進展度評価への応用可能性の検討することを目標とした。

B. 研究方法

線維化判別式は様々なあるが、本研究では世界保健機関（**world health organization**）がウイルス肝炎の線維化判定として推奨する **APRI** および **FIB-4 index** を用い、3 コホートを対象として検討を行った。データは武蔵野赤十字病院、国際医療センター、金沢大学より集積し、匿名化の上、網羅的に解析を行った。

コホート①：二回以上肝生検を行い、1 回目”慢性肝炎”、2 回目”肝硬変”と診断した症例群を対象とし、2 回の肝生検間の間隔を検討した。

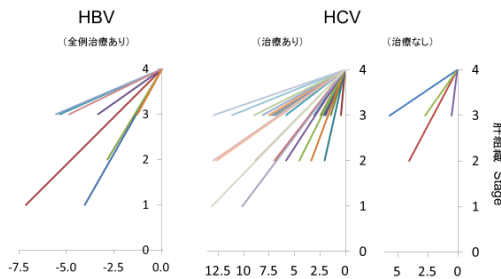
コホート②：肝生検で肝硬変と診断された症例群を対象とし、**APRI**、**Fib-4** で

“significant fibrosis (F2 \leq)”と判定された時期から“cirrhosis”判定または生検診断までの期間(0.5年単位)を検討した。

コホート③: 肝生検で F3 と診断された症例群を対象とし、“cirrhosis”判定までの期間(0.5年単位)を検討した。

C. 研究結果

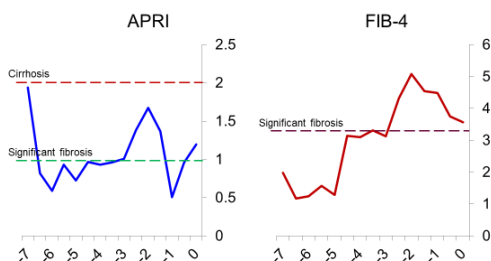
コホート①: B型肝炎8例(全例、2回肝生検間に抗ウイルス治療あり)、C型肝炎36例(2回肝生検間に抗ウイルス治療あり不成功32例、治療なし4例)が検討可能であった。



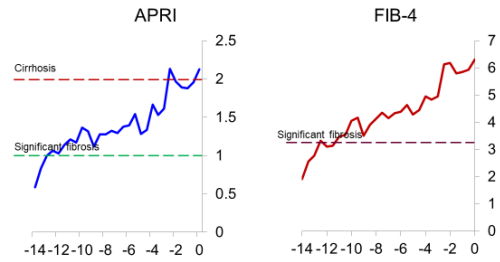
2回生検間の線維化進展率は症例毎にばらつきが大きく、B型肝炎およびC型肝炎治療なし群では特定の傾向を認めなかった。C型肝炎治療あり症例群では F1 \rightarrow F4 中央値 11.6年、F2 \rightarrow F4 6.9年、F3 \rightarrow F4 4.7年であった。

コホート②: B型肝炎21例、C型肝炎121例が検討可能だった。

B型肝炎・肝硬変 (n=21)



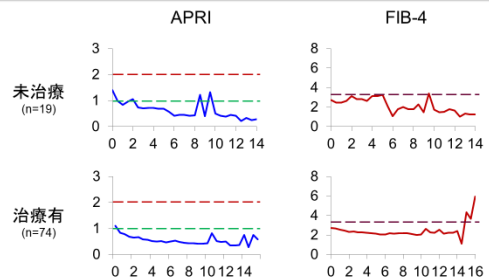
C型肝炎・肝硬変 (n=121)



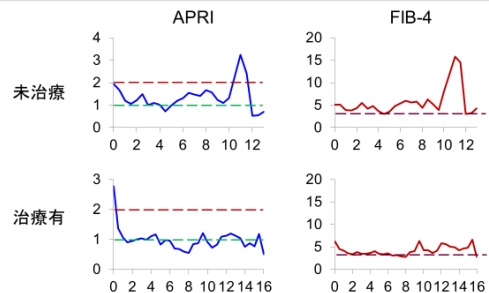
B型肝炎症例群では一定の傾向を認めなかったが、C型肝炎症例群では APRI Significant fibrosis \rightarrow Cirrhosis 12年、FIB-4 index Significant fibrosis \rightarrow 生検肝硬変診断 12年であった。

コホート①: B型肝炎93例(検討期間中治療あり74例、治療なし19例)、C型肝炎127例(検討期間中治療あり105例、治療なし22例)が検討可能であった。

B型肝炎・肝硬変 (n=93)



C型肝炎・肝硬変 (n=194)



B型肝炎もC型肝炎も治療の有無に限らず APRI、FIB-4 indexとも検討期間中ほぼ一定であった。

D. 考察

コホート②の C 型肝炎群では APRI、FIB-4 index のいずれも significant fibrosis から 12 年の経過で肝硬変に至った。しかしそれ以外のコホートでは、線維化の進展の評価法として線維化判別式が妥当である根拠は得られなかった。コホート①やコホート②の B 型肝炎症例群は少数例、またコホート③の症例は紹介・逆紹介のため長期間経過観察可能であった症例が少ないことが一因と考えられる。さらに APRI・FIB-4 index とも AST、ALT 値により強く影響される、個体間の差が大きく、また同一症例であっても経時的変動に大きな幅が認められた。治療や自然推移による肝炎活動性の変化が原因と考えられ、容易に変動してしまふと考えられる。今後は症例数を増やして検討するとともに、より線維化に特化した指標や画像的な線維化診断法の検討も必要と考える。

E. 結論

慢性肝炎から肝硬変への推移の指標として、APRI、FIB-4 index の妥当性について 3 種類のコホートを用いて検討した。C 型肝炎後ろ向き検討症例でのみ有用性が示唆されたが、さらなる大規模コホートでの検証が必要である。今後全国の肝疾患診療連携拠点病院などの協力のもと、検討をすすめる予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他