

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
研究協力者：黒崎雅之 所属先 武蔵野赤十字病院 消化器科
研究協力者：瀬戸山博子 所属先 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター

研究要旨：肝硬変への進展を判定することは、肝発癌性および患者予後を推定し、肝炎政策立案推進の面から重要である。昨年我々は世界的に用いられている線維化判定式 **APRI** および **FIB-4 index** の肝硬変進展度判定に関する有用性について、班参加施設の症例を用いて検討を行った。①2 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をそれぞれ行ったが、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。本年は全国肝疾患診療拠点病院の協力により、多施設多数例を用いて解析を行った。**B 型肝炎**では全コホートとも一定の傾向を認められなかったが、**C 型肝炎**ではコホート②において **APRI**、**FIB-4 index** いずれも約 10 年で進行肝線維化から肝硬変への移行を認めた。またコホート③の治療を行わなかった症例群の検討によると、5 年後に肝硬変相当となる基準値は **APRI 1.3**、**FIB-4 index 2.23** であった。今後は **ELF** など他の評価法および **Markov** モデルを用いて、検討を進める。

A. 研究目的

我が国の肝がんの原因としてウイルス肝炎（**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。ウイルス肝炎による肝癌は肝硬変の状態から発がんする傾向が著明であり、肝硬変の診断は重要である。通常肝硬変の診断は様々な臨床データから総合的に判定され、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り、昨年度は①2 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の 3 コホートについて、それ

ぞれ検討を行った。本研究班参加施設データを用いて解析を行ったが、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り、**APRI Significant fibrosis** → **Cirrhosis**12 年、**FIB-4 index Significant fibrosis** → 生検肝硬変診断 12 年であった。本年度は全国肝疾患診療連携拠点病院の協力を得、昨年より多数の症例を用いて検討を行った。

B. 研究方法

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** を用いた。昨年と同様、以下の 3 コホートを対象として検討を行った。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。

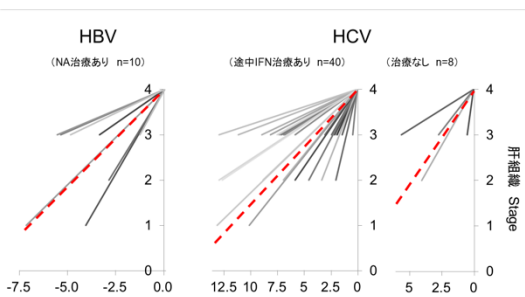
コホート③: 肝生検でF3と診断された症例群を対象とし、“cirrhosis”判定までの期間(0.5年単位)を検討した。データは武蔵野赤十字病院、国際医療センター、金沢大学に加え、広島大学、久留米大学、熊本大学、山梨大学、大阪市立大学、兵庫医科大学、北海道大学より集積し、匿名化の上、網羅的に解析を行った。

(倫理面への配慮)

本分担研究は、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日)を遵守し、個人情報の取扱には十分配慮して遂行する。本研究は、国立国際医療研究センター臨床研究倫理審査委員会、及び共同研究施設の倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

コホート①: B型肝炎10例(全例、2回肝生検間に抗ウイルス治療あり)、C型肝炎46例(2回肝生検間に抗ウイルス治療あり不成功40例、治療なし6例)が検討可能であった。

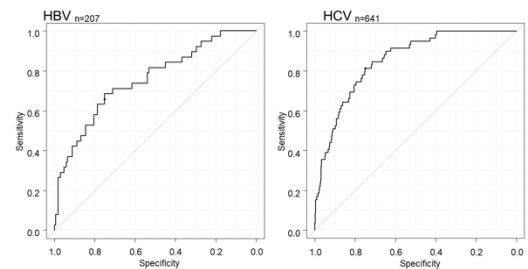


2回生検間の線維化進展率はB型肝炎

で0.41 (0.18-1.2) stage/year、C型肝炎治療あり群で0.27 (0.08-2.7) stage/year、治療なし群で0.43 (0.15-1.9) stage/yearと計算されたが、個々の症例によるばらつきが大きかった。

FIB-4 indexによる肝硬変診断基準の検索: FIB-4 indexではF3以上に相当するadvanced fibrosisについての基準値(3.25)は世界的にconsensusがあるが、肝硬変であるF4についての診断基準値は一定のconsensusはない。そのため、本研究の目的である肝硬変を診断するFIB-4 index基準値を、武蔵野赤十字病院で肝生検を行った848例(B型肝炎207例、C型肝炎641例)を用いて検討した。

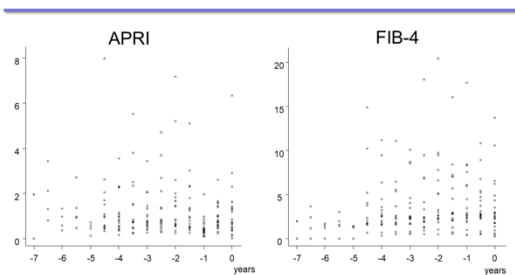
FIB-4 indexのF4診断精度



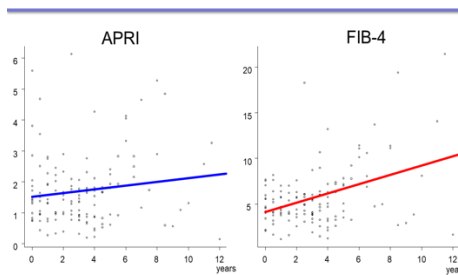
C型肝炎ではAUROC 0.85と精度は高く、診断特異度80%とした場合の正診率は76%でcut off値は4.23であった。一方B型肝炎ではAUROCは0.75と低く、診断特異度80%のcut off値も2.36とadvanced fibrosis基準を下回ったため、基準作成は困難であった。以下コホート②、コホート③ではB型肝炎では肝硬変診断FIB-4 index基準は設けず、C型肝炎では2.36を用いて検討を行った。

コホート②: B型肝炎26例、C型肝炎134例が検討可能だった。

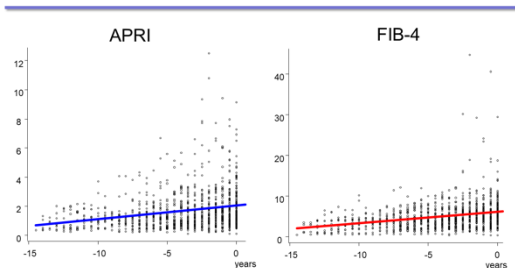
B型慢性肝炎・肝硬変 (n=26)



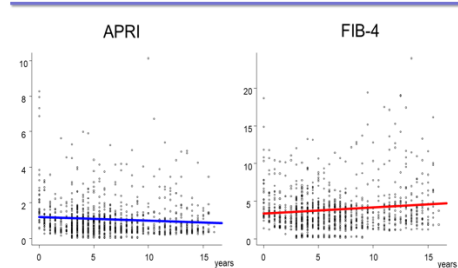
C型慢性肝炎・肝硬変：治療なし (n=28)



C型慢性肝炎・肝硬変 (n=134)



C型慢性肝炎・肝硬変：治療あり (n=159)



B型肝炎症例群では一定の傾向を認めなかったが、C型肝炎症例群における年率変化値は APRI=0.09/year、FIB-4 index =0.29/year であった。

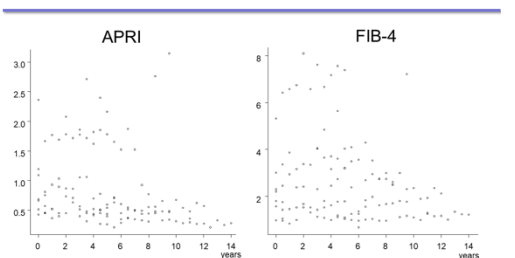
コホート③： B型肝炎 145例（検討期間中治療あり 136例、治療なし 9例）、C型肝炎 187例（検討期間中治療あり 159例、治療なし 28例）が検討可能であった。

B型肝炎では治療の有無にかかわらず APRI、FIB-4 index とも明らかな傾向を認めなかった。C型肝炎における年増加速度は治療なし症例群 APRI 0.14/year、FIB-4 index 0.40/year、治療あり症例群 APRI -0.083/year、FIB-4 index 0.12/year であった。

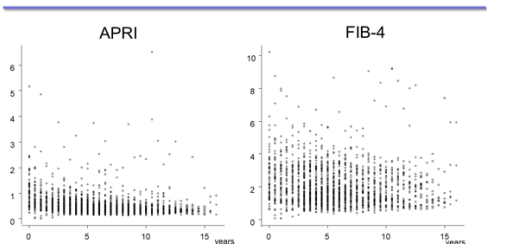
D. 考察

C型肝炎群ではコホート②およびコホート③の治療なし症例群で APRI、FIB-4 index の年増加速度を測定可能であった。コホート②によると APRI 1.0(F2以上基準)から 2.0(F4基準)まで 10.8年、FIB-4 index 1.45 (F2以下基準) から 4.23 (MRCH 肝硬変基準) まで 9.6年と計算される。またコホート③からは5年後に肝硬変相当 (APRI 2.0、FIB4 4.23)になる基準値はそれぞれ、APRI 1.3、FIB-4 2.23となる。コホート②と③で年増加率が異なっており、いずれも③の方が高くなっているが、これはコホート②が後ろ向き解析であるため、肝硬変になってしばらくたってから生検で確認できた症例

B型慢性肝炎・肝硬変：治療なし (n=9)



B型慢性肝炎・肝硬変：治療あり (n=136)



が存在するためと考える。

APRI・FIB-4 index とも AST、ALT 値、血小板値に依存している。B 型肝炎では自然推移による肝炎活動性の変化により、同一症例でも AST、ALT 値には経時的変動に大きな幅があり、また血小板値も C 型肝炎ほど線維化の進展と逆相関しないため、APRI・FIB-4 index とも一定の傾向を認めることができなかつたと推察する。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 型肝炎では有用性が示唆されたが、B 型肝炎では FIB-4 index 肝硬変診断基準値の策定も困難であるため、別法や組み合わせるなどの工夫が必要と考えられる。今後は C 型肝炎に焦点を絞り、FIB-4 による「肝硬変相当値」を算出し、多施設で検証する。その「FIB-

4 肝硬変相当値」への推移率を Markov モデルから検証する。また新規肝線維化進展マーカーとして ELF score による評価を行う。

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

板倉 潤、瀬戸山博子、考藤達哉. ウイルス性慢性肝炎における APRI と FIB-4 index の経年推移—肝硬変移行率・数の実態把握に向けた指標班の取り組み. 第 54 回日本肝臓学会総会 2018.6.14~15.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
その他