

厚生労働行政推進調査事業費（肝炎等克服政策研究事業）  
肝炎の病態評価指標の開発と肝炎対策への応用に関する研究  
令和元年度 分担研究報告書

## 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 熊本労災病院 消化器内科

**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。これまで我々は世界的に用いられている線維化判定式 **APRI score** 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、班参加施設および全国肝疾患診療連携拠点病院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行い、コホート②及びコホート③のうち未治療または治療不成功 **C** 型肝炎例で **APRI score**、**FIB-4 index** の経時的増加を観察可能であった。本年は **APRI score**、**FIB-4 index** の肝硬変診断基準として **WHO** の基準ではなく、多数例でのカットオフ値を決定し、このカットオフ値を用いて主にコホート②およびコホート③の解析を行った。**B** 型肝炎、**C** 型肝炎いずれにおいても、**specificity 80%**となる値が正診率が最も高くなった。経時的観察では **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 (**F2**) 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では高度肝線維化 (**F3**) から肝硬変への移行は 2.5-6 年であった。他の評価法である **ELF score** による検討も行ったが **B** 型肝炎 21 例、**C** 型肝炎 22 例の解析では明らかな線維化進展傾向は認められず、症例背景の解析が必要と考えられた。今後さらに多数例により検討を行い、治療によるウイルス排除の影響などの検討をする。

### 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。本研究班参加施設及び全国肝疾患拠点病院からのデータを用いて解析を行ったが、コホート②及びコホート③の **C** 型肝炎未治療またはインターフェロン治療不成功例で **APRI**、**FIB-4 index** の経時的増加が観察可能され、

APRI Significant fibrosis (F2 相当) → Cirrhosis 12 年、FIB-4 index Significant fibrosis → 生検肝硬変診断約 10 年であった。しかし APRI score の advanced fibrosis (F3 相当) 基準値、および FIB-4 index の肝硬変基準値は国際的にも指針はないため、今回我々は多数例を用いて基準値を求め、上記コホートのより正しい解釈を求めて再解析を行った。

## B. 研究方法

本研究では武蔵野赤十字病院で肝生検を行った、B 型および C 型慢性肝炎症例を用いて、advanced fibrosis(組織学的 F3 相当) および肝硬変を示す APRI score および FIB-4 index のカットオフ値を決定した。これを用いて、これまでの 3 コホートのうち APRI score、FIB-4 index を検討しないコホート①を除いて、以下の 2 コホートを対象として検討を行った。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、国立国際医療研究センター、金沢大学および、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。

最後に APRI score、FIB-4 index 以外の線維化評価法として ELF score による経時的な検討を行った。以前当院では ELF score の検討を行ったことがあり、該当症例の現在の ELF score を測定することで、2 時点間の経時的な変化を検討した。

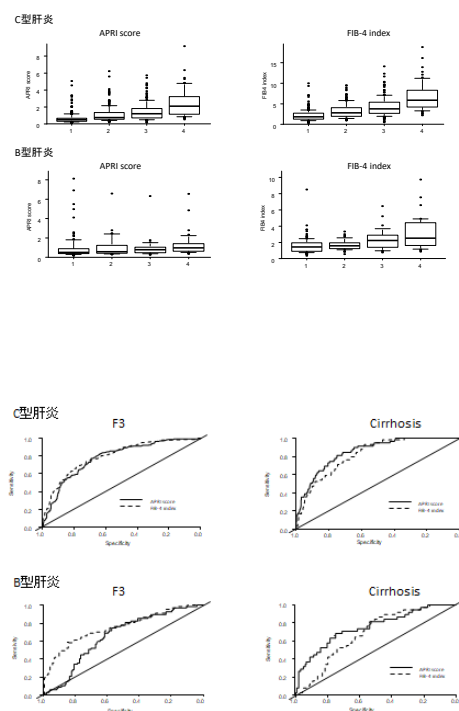
(倫理面への配慮)

本分担研究は、厚生労働省「人を対象とする

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

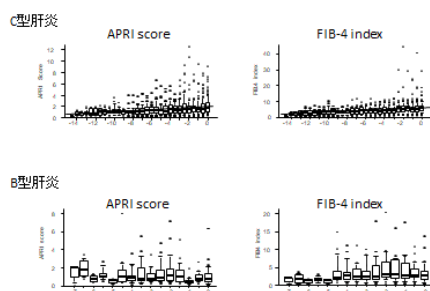
**APRI score, FIB-4 index の診断精度：B 型肝炎 207 例、C 型肝炎 641 例を用いて APRI score および FIB-4 index と組織学的線維化診断との整合性を検討した。**



組織学的線維化程度と APRI score、FIB-4 index はよい相関を示した (すべて  $p < 0.05$ )。advanced fibrosis(F3 相当)、肝硬変を end point とする Receiver Operating Characteristic analysis (ROC 解析)では C 型肝炎では B 型肝炎より比較的良い相関を示した。(C 型肝炎の AUROC : F3 診断、APRI score 0.781、FIB-4 index 0.796。肝硬変診断、APRI score 0.824、FIB-4 index 0.852。B 型肝炎の AUROC : F3 診

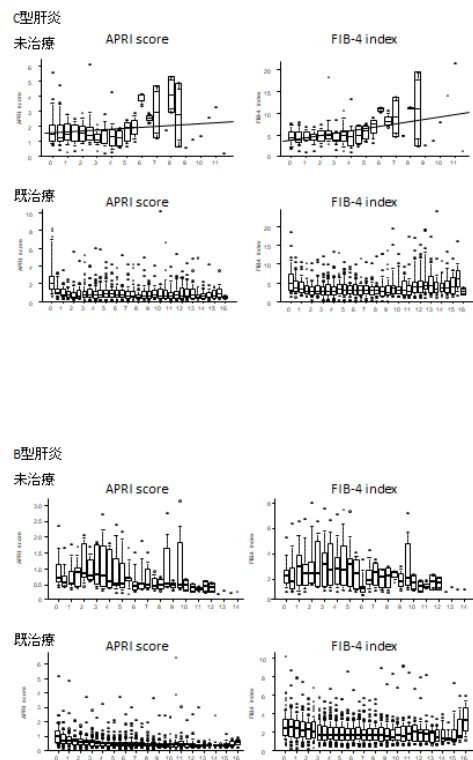
断、APRI score 0.651、FIB-4 index 0.752。  
 肝硬変診断 APRI score 0.689、FIB-4 index 0.754)。正診率は B 型肝炎、C 型肝炎いずれにおいても、また APRI score、FIB-4 index とも、特異度 80%となるカットオフ値を用いた場合に正診率が最大となり、カットオフ値は B 型肝炎 F3 診断 APRI score 1.10、FIB-4 index 2.06、肝硬変診断 APRI score 1.13、FIB-4 index 2.32、C 型肝炎 F3 診断 APRI score 1.14、FIB-4 index 3.47、肝硬変診断 APRI score 1.49、FIB-4 index 4.23 であった。

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。



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。APRI score では F2 (カットオフ値 0.5) から F4 (1.49) に至るまでの年数は 11 年、F3 (1.14) から F4 に至るまでの年数は 3.8 年であった。また FIB-4 index では F3 (3.47) から F4 (4.23) までの年数は 2.6 年であった。B 型肝炎症例群では一定の傾向を認めなかった。

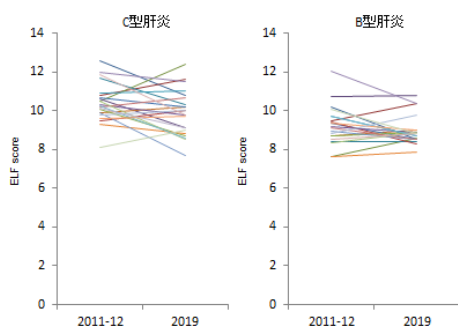
コホート③： B 型肝炎 145 例 (検討期間中治療あり 136 例、治療なし 9 例)、C 型肝炎 187 例 (検討期間中治療あり 159 例、治療なし 28 例) が検討可能であった。



C 型肝炎未治療症例で APRI score、FIB-4 index の漸増傾向を認めた。年増加速度は APRI 0.14/year、FIB-4 index 0.40/year 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。

ELF score による検討：

2011 年から 12 年にかけて ELF score を検討した症例中、C 型肝炎 22 例、B 型肝炎 21 例が解析可能であった。ELF score が 0.25 以上増加した症例は B 型・C 型肝炎いずれも 5 例のみ、逆に -1 以上低下した症例は B 型肝炎 4 例、C 型肝炎 9 例であった。



#### 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。APRI score では F2 (カットオフ値 0.5) から肝硬変(1.49)に至るまでの年数は 11 年、F3 (1.14) から肝硬変に至るまでの年数は 3.8 年であった。また FIB-4 index では F3 (3.47) から肝硬変 (4.23) までの年数は 2.6 年であった。またコホート③からは F3 から肝硬変にいたるのに APRI score で 5.7 年、FIB4 index で 2.5 年と計算された。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、これは昨年と同様であり、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が存在するためと考える。特に B型肝炎に関して APRI score、FIB-4 index とともに線維化進行予測への有効性に乏しい結果であったため、今回 ELF score を用いて検討を行った。ELF score に用いる生化学データは、線維化への関与が強いといわれている項目であるが、健康保険適応ではないため、頻回に測定することができない。今回は測定間隔が約 7-8 年とそろっている症例での検討であるが、一律の変化は示せなかった。今後は症例数を増やして

検討するとともに、まだデータを十分量揃えられていない Markov モデルなど様々なアプローチからの検討が必要と考える。

#### 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、別法や組み合わせなどの工夫が必要と考えられる。また新規肝線維化進展マーカーとして ELF score による評価を行ったが、十分な結果が得られておらず、多数例の集積による検討が必要である。また Markov モデルを用いた検討を行う。

#### 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
  - 1) 板倉 潤、黒崎雅之、考藤達哉、泉並木. ウイルス性慢性肝疾患における非侵襲的肝硬変診断の有用性と限界第 55 回日本肝臓学会総会 2019.5.30~31.
  - 2) 板倉 潤、考藤達哉、泉並木. 非侵襲的診断によるウイルス性慢性肝疾患の線維化進展速度の検討. 第 23 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2019) 2019.11.21~22.

#### 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