

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
分担研究報告書（総合）

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。近年肝生検による組織学的な線維化診断に代わり、非侵襲的な方法が重視されている。我々は線維化判定式 **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検討を行った。班参加施設の症例を用いて①2回肝生検症例、②肝生検で肝硬変診断された症例の後ろ向きデータ解析、③肝生検で **F3** 診断された症例の前向きデータ解析を行ったところ、②の治療不成功 **C** 型肝炎例で **APRI score**、**FIB-4 index** の経時的増加が観察され、**F2** から肝硬変まで推定約 **12** 年の経過であった。さらに肝疾患診療連携拠点病院より症例の追加提供を受け、多数症例で検討したところ、②及び③の未治療または治療不成功 **C** 型肝炎例で経時的増加が観察され、**F2** から肝硬変まで約 **10** 年、**F3** から肝硬変まで **2.5-5.7** 年であった。**APRI score**、**FIB-4 index** の肝硬変診断基準カットオフ値を定義し、再度検討を行ったところ、同様の結果であった。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、さらなる症例の集積が必要と考えられた。

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、肝硬変の診断は予後の観点から重要である。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。肝硬変診断の **gold standard** はこれまで肝生検による組織学

的な検査であった。しかし侵襲性の面から繰り返し行う類の検査ではなく、近年は敬遠されがちな検査となっている。代わって組織学的なアプローチ以外の血液生化学検査や各種画像診断を用いた線維化診断法が、有用性を審議されている。世界保健機関（**world health organization**）は **B** 型慢性肝炎および **C** 型慢性肝炎の線維化指標として、血液生化学データを基にする **APRI score**、**FIB-4 index**、超音波画像検査による **Transient Elastography** を推奨している。そのうち **Transient Elastography** は専用の機械が必要であるため、臨床採血デ

ータのみを用いる **APRI score**、**FIB-4 index**の方が頻回に行う測定としては簡便である。

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。そのため、次の2つの段取りを組み立てて、検討を行った。(1)コホート①肝生検を2回行った症例で、組織学的な線維化進行速度を検討する。(2)コホート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、コホート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、それぞれ検討することとした。また **APRI score** は **advanced fibrosis(F3相当)**の基準値が定まっておらず、また **FIB-4 index** は肝硬変の診断基準値が定まっていないため、それぞれのカットオフ値についても必要ならば検討することとした。

B. 研究方法

以下の3コホートを研究対象とした。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。

以上の3コホートについては初年度は本研究班参加施設よりデータを集積し解析を行った。2年度は全国肝疾患診療連携拠点病院より協力施設を募った結果、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、北海道大学よりデータの提供をいただき、多数での検討を行

った。

また、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。

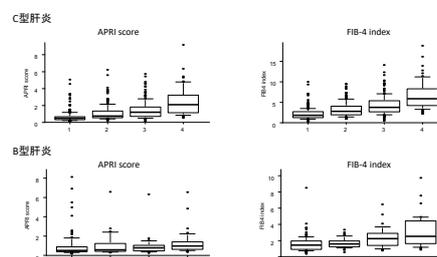
最後に **APRI score**、**FIB-4 index** 以外の線維化評価法として **ELF score** による経時的な検討を行った。以前当院では **ELF score** の検討を行ったことがあり、該当症例の現在の **ELF score** を測定することで、2時点間の経時的な変化を検討した。

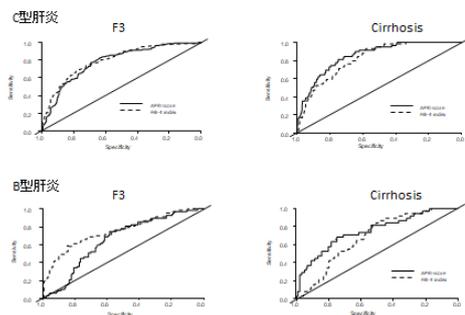
(倫理面への配慮)

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した。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行った。

C. 研究結果

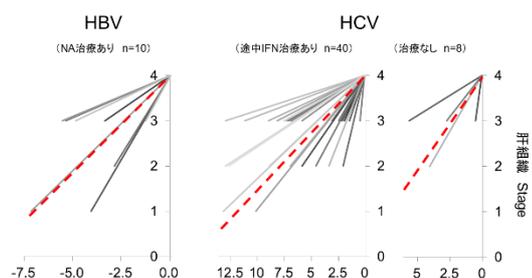
APRI score、**FIB-4 index** の診断精度および **advanced fibrosis(F3相当)**、肝硬変診断の基準値(カットオフ値)の設定：B型肝炎207例、C型肝炎641例を用いて **APRI score** および **FIB-4 index** と組織学的線維化診断との整合性を検討した。





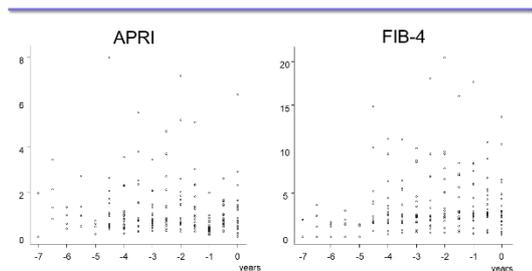
組織学的線維化程度と APRI score、FIB-4 index はよい相関を示した(すべて $p < 0.05$)。advanced fibrosis(F3 相当)、肝硬変を end point とする Receiver Operating Characteristic analysis (ROC 解析)では C 型肝炎では B 型肝炎より比較的良好な相関を示した。(C 型肝炎の AUROC:F3 診断、APRI score 0.781、FIB-4 index 0.796。肝硬変診断、APRI score 0.824、FIB-4 index 0.852。B 型肝炎の AUROC:F3 診断、APRI 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①: 初年度、2年度合わせて 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。

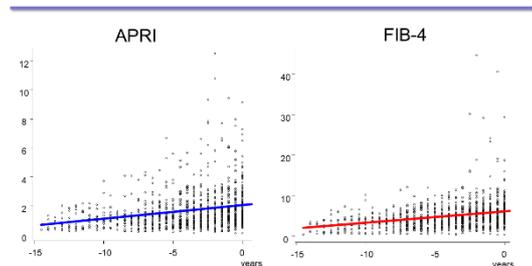


2 回生検間の線維化進展率は B 型肝炎で 0.41 (0.18-1.2) stage/year、C 型肝炎治療あり群で 0.27 (0.08-2.7) stage/year、治療なし群で 0.43 (0.15-1.9) stage/year と計算されたが、個々の症例によるばらつきが大きかった。
コホート②: B 型肝炎 26 例、C 型肝炎 134 例が検討可能だった。

B型慢性肝炎・肝硬変 (n=26)



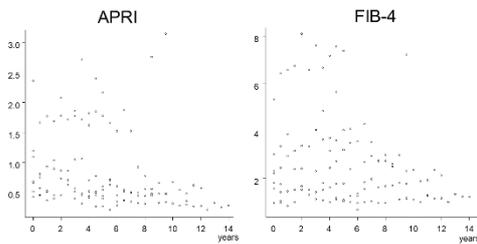
C型慢性肝炎・肝硬変 (n=134)



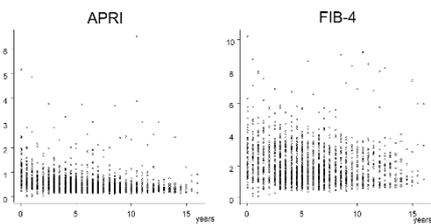
B 型肝炎症例群では一定の傾向を認めなかったが、C 型肝炎症例群における年率変化値は APRI=0.09/year、FIB-4 index =0.29/year であった。

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。

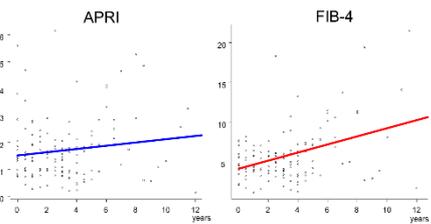
B型慢性肝炎・肝硬変：治療なし (n=9)



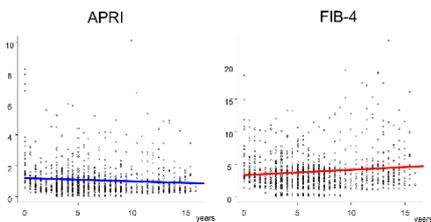
B型慢性肝炎・肝硬変：治療あり (n=136)



C型慢性肝炎・肝硬変：治療なし (n=28)



C型慢性肝炎・肝硬変：治療あり (n=159)

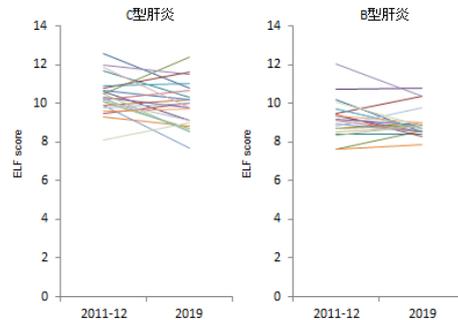


C型肝炎における年増加速度は治療なし症例群 APRI 0.14/year、FIB-4 index 0.40/year、治療あり症例群 APRI -0.083/year、FIB-4 index 0.12/year であった。B型肝炎では治療の有無にかかわらず APRI、FIB-4 index とも明らかな傾向を認めなかった。

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約 11年、F3 (1.14) から肝硬変に至るまでの年数は約 4年であった。また FIB-4 index では F3 (3.47) から肝硬変 (4.23) までの年数は約 3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 で約 6年、FIB4 index で約 3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 とも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。

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、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 -肝硬変への移行率・数の実態把握に向けた指標班の取り組み. 2018年6月14日第54回日本肝臓学会総会 2018.6.14~15
- 2) 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.
- 3) 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