

## 慢性肝炎から肝硬変進展率評価指標の作成と評価

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。以前の研究で我々は、世界的に用いられている線維化判定式 **APRI** および **FIB-4** の肝硬変進展度判定に関する有用性について、班参加施設および研究賛同施設の多数症例を用いて検討を行った。**B** 型肝炎症例、**C** 型肝炎症例いずれでも肝生検組織とは相関性はよかった。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、経時的増加が観察可能だったのはコホート②の **C** 型肝炎例で **APRI** 0.09/year、**FIB-4** 0.29/year、コホート③の **C** 型肝炎未治療例で **APRI** 0.14/year、**FIB-4** 0.40/year のみであった。本年は約 7 年のインターバルを置いて 2 回 **ELF score** を測定した症例で、**ELF score** の経時的な変動を検討した。**B** 型肝炎症例、**C** 型肝炎症例いずれでも肝生検組織診断との相関関係は認められたが、経時的には **ELF score** が減少する傾向を認めた。

### A. 研究目的

ウイルス肝炎（**B** 型肝炎、**C** 型肝炎）は肝硬変や肝がんへと進行し、致命的となる疾患である。**B** 型肝炎は現代の医療でも体内から完全に排除することはできず、**C** 型肝炎はウイルス排除可能となっているものの、自分が感染していることに気づいていない患者、感染を知っていても医療機関を受診していない患者は多く、病態の把握および疾患の進展の様子を知ることは大切なことである。中でも肝硬変から肝がんが発症しやすいため、肝硬変に至る期間を検証することは重要である。しかし現在のところ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明らかではない。

我々は以前の研究で、侵襲性の少ない血算・生化学的データを用いて評価する **APRI** および **FIB-4** について、肝生検診断との整合性および、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 コホートで、病態進展度の測定を行った。また、各組織で線維化マーカーとして知られるヒアルロン酸、**P3NP**、**TIMP-1** を用いた計算で導かれる **ELF score** の有用性について検討した。

### B. 研究方法

#### 1) **APRI**、**FIB-4**

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** を用いて、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≤)”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。

## 2) ELF score

2012年にELF scoreを測定したウイルス性肝炎症例を対象にELF scoreと間組織診断との相関性について検討、さらに再度ELF scoreを測定できた症例について、その増加度を検討した。ELF scoreの計算式としては以下のものを用いた。

$$\text{ELF score} = 2.278 + 0.851 \ln(\text{HA}) + 0.751 \ln(\text{PIIINP}) + 0.394 \ln(\text{TIMP-1})$$

(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。

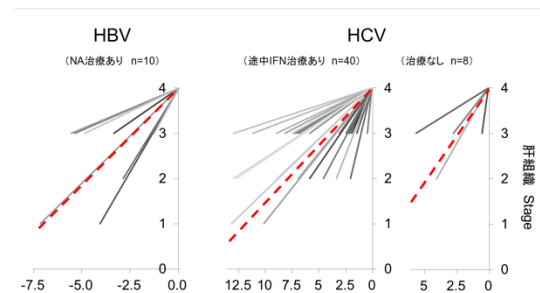
## C. 研究結果

### 1) APRI、FIB-4

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

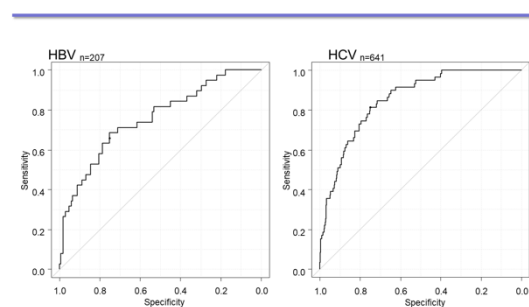
あり不成功40例、治療なし6例)が検討可能であった。

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による肝硬変診断基準の検索**：FIB-4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

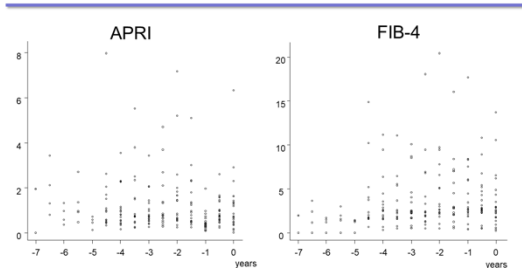


C型肝炎ではAUROC 0.85と精度は高く、診断特異度80%とした場合の正診率は76%でcut off値は4.23であった。一方B型肝炎ではAUROCは0.75と低く、診断特異度80%のcut off値も2.36とadvanced fibrosis基準を下回ったため、基準作成は困

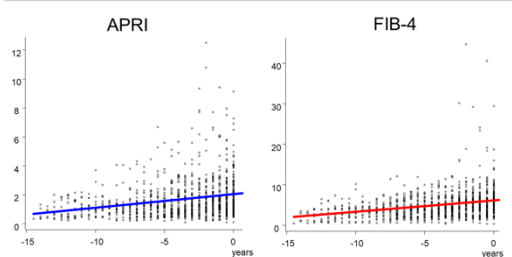
難であった。以下コホート②、コホート③では B 型肝炎では肝硬変診断 FIB-4 基準は設けず、C 型肝炎では 2.36 を用いて検討を行った。

コホート②: B 型肝炎 26 例、C 型肝炎 134 例が検討可能であった。

B型慢性肝炎・肝硬変 (n=26)



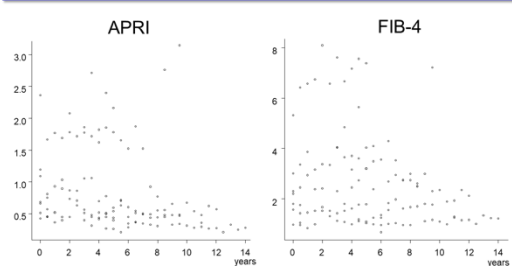
C型慢性肝炎・肝硬変 (n=134)



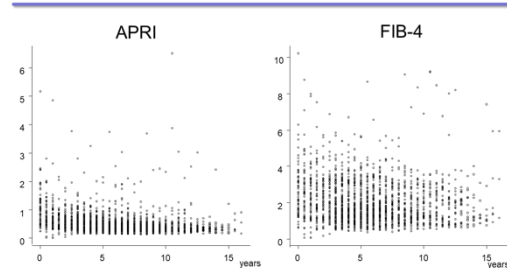
B 型肝炎症例群では一定の傾向を認めなかったが、C 型肝炎症例群における年率変化値は APRI=0.09/year、FIB-4 =0.29/year であった。

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)



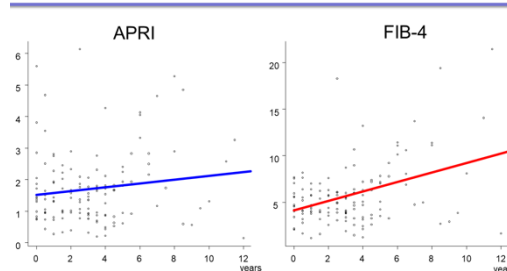
B型慢性肝炎・肝硬変: 治療あり (n=136)



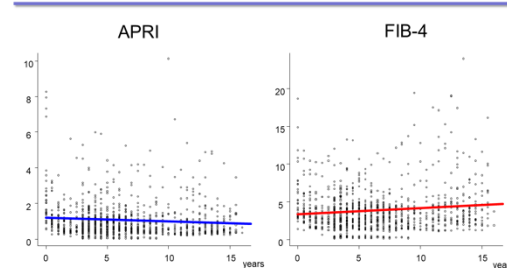
B 型肝炎では治療の有無にかかわらず APRI、FIB-4 とも明らかな傾向を認めなかった。

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 0.40/year、治療あり症例群 APRI -0.083/year、FIB-4 0.12/year であった。

C型慢性肝炎・肝硬変: 治療なし (n=28)



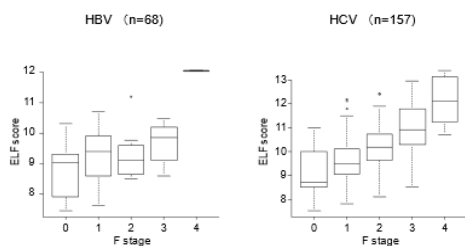
C型慢性肝炎・肝硬変: 治療あり (n=159)



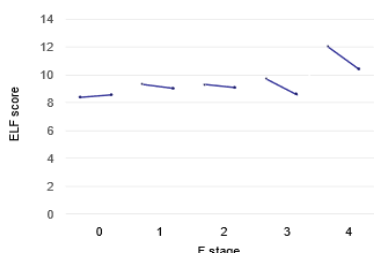
## 2) ELF score

B 型肝炎 68 例、C 型肝炎 157 例で肝生検組織診断との相関性を検討可能であった。B 型肝炎、C 型肝炎とも相関性を確認できた。B 型肝炎 31 例で ELF score の再測定が可能であった。8 例は核酸アナログ製剤などの治療は行っていなかったが、23 例は

## ELF scoreと組織学的線維化評価の相関性

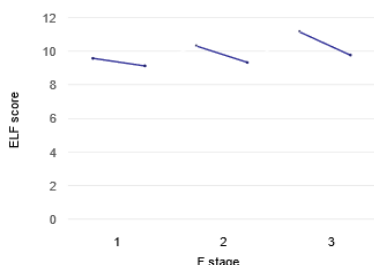


### ELF値の変化：B型肝炎



核酸アナログ製剤による治療を開始していた。F1以上の組織診断症例は、ELF score 平均値は1回目より2回目のほうが低値であった。

### ELF値の変化：C型肝炎（全例SVR）



C型肝炎では20例でELF scoreの経時的変化を検討可能であったが、でELF score 平均値は1回目測定時より2回目測定時のほうが低かった。1回目測定後、全例ウイルス排除を達成していた。

(考察)

APRI、FIB-4の年増加速度は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測定可能であった。コホート②ではAPRI 1.0(F2以上基準)から2.0(F4基準)まで10.8年、FIB-4 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では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が存在するためと考える。C型肝炎コホート③の治療例ではウイルス排除したかどうかは不明であるが、治療に伴い肝炎の鎮静化が得られた可能性があり、APRI・FIB-4とも有意な変動を得られなかった可能性がある。

APRI・FIB-4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とも一定の傾向を認めることができなかったと推察する。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。

今回のELF scoreの経時的経過追跡についてはB型肝炎、C型肝炎症例ともむしろ低下傾向を示した。ほとんどが2回の測定間に治療を受けており、特にC型肝炎ではウイルス排除が得られており、肝炎の進行が抑えられている可能性が高い。今後C型肝炎で治療を行わない症例のデータを集積解析する必要がある。B型肝炎未治療例でも大多数でELF scoreは低下したが、まだ少数例であり、C型肝炎同様に症例の集積が必要である。

## D. 結論

慢性肝炎から肝硬変への推移の指標として、APRI、FIB-4の妥当性について3種類

のコホートをを用いて検討した。C型肝炎では有用性が示唆されたが、B型肝炎ではFIB-4 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。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

##### 1. 論文発表

APRI、FIB-4 に関する内容を論文化した。

1. Itakura J, Kurosaki M, Setoyama H, Simakami T, Oza N, Korenaga M,

Tanaka M, Torimura T, Sakamoto N, Enomoto N, Ueno Y, Kawada N, Kaneko S, Nishiguchi S, Chayama K, Tanaka J, Izumi N, Kanto T. Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol.* 2021 May;56(5): 470-478.doi:10.1007/s00535-021-01782-3.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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
3. その他