

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
令和4年度 研究報告書
全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及びウイルス性肝炎 elimination に向けた
方策の確立に資する疫学研究

非侵襲的肝線維化指標動態からみた肝病態推移に関する研究
マルコフモデルによる肝病態推移

田中 純子^{1) 2) 3)}、秋田 智之^{1) 2) 3)}、栗栖あけみ^{1) 2) 3)}
金子 俊⁴⁾、黒崎 雅之⁴⁾、考藤 達哉⁵⁾

- ¹⁾ 広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学
²⁾ 肝炎・肝癌対策プロジェクト研究センター
³⁾ 疫学＆データ解析新領域プロジェクト研究センター
⁴⁾ 武蔵野赤十字病院 消化器科
⁵⁾ 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 国府台病院 肝炎・免疫研究センター
肝炎総合政策の拡充への新たなアプローチに関する研究（拡充班：考藤 達哉代表と共同）

研究要旨

B型肝炎、C型肝炎診断例において、肝線維化の状況を把握することは治療指針をたてるために重要である。今回、非侵襲性の指標からみたB型肝炎、C型肝炎の長期の肝動態を数理疫学的手法（マルコフ確率モデル）を用いて明らかにすることを目的とした。

2012年1月～2021年5月に武蔵野赤十字病院に通院歴のある患者で、HCV抗体陽性、またはHBs抗原陽性の1年以上経過を追えた患者のうち、BC重複疾患、他の肝疾患の併発、観察開始時肝癌の例を除いたC型肝炎：618例、B型肝炎869例を対象とした。

臨床診断による肝病態（無症候性キャリア（B型のみ）、慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝癌）とFIB-4およびAPRIの非侵襲性肝線維化指標による病態（低値：Cutoff値未満、高値：Cutoff値以上）を設定し、年病態変化はマルコフ過程に従うと仮定した。肝硬変（F4）診断のCutoff値は、拡充班の先行研究の結果に従い、C型肝炎はAPRI:0.78、FIB-4 Index:3.61、B型肝炎はAPRI:0.53、FIB-4 Index:2.25とした。治療介入有無による病態推移の差を明らかにするため、①全期間、②治療なし期間、③治療あり期間、④治療ありSVR前、⑤治療ありSVR後、⑥Non SVR（④⑤⑥はC型のみ）を設定し、1年毎の病態を10歳年齢階級別に集計し、各病態間の年推移確率を算出した。

その結果、以下のことが明らかとなった。

- 1) C型慢性肝疾患におけるマルコフモデルによる肝病態推移予測では、治療ありSVR後の代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝癌への推移確率が最も低く、肝線維化マーカー（FIB-4,APRI）による肝硬変推移予測では、治療なし期間よりも治療あり期間（SVR前SVR後は大差なし）の方が高値（肝硬変）への推移確率が低い結果となり、肝炎治療により、肝線維化、肝病態進行、肝発癌が抑制されることが示された。さらに肝病態およびFIB-4を組み合わせた検討では慢性肝炎>代償性肝硬変>非代償性肝硬変の順に治療による線維化マーカー抑制へのインパクトがあることが示唆された。
- 2) B型慢性肝疾患におけるマルコフモデルによる肝病態推移予測では、治療なし期間よりも治療あり期間の方が肝硬変、肝癌の推移確率が高く、肝線維化マーカー（FIB-4,APRI）による肝硬変推移

予測でも、治療あり期間の方が肝線維化マーカー高値（肝硬変）への推移確率が高い結果となり、治療介入の背景の差を示す結果となった。抗ウイルス療法介入群でも肝炎の phase やウイルス側の因子も関わるため、今後の検討が必要である。

A. 研究目的

B 型肝炎、C 型肝炎診断例において、FIB-4 および APRI の非侵襲性肝線維化指標の動態からみた肝疾患関連イベント、予後の実態を明らかにし、数理疫学的手法（マルコフ確率モデル）を用いて肝炎病態の推移評価、さらには予後予測を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. マルコフモデルへの適用

臨床診断による肝病態と FIB-4 および APRI の非侵襲性肝線維化指標による病態を設定し、病態変化はマルコフ過程に従うと仮定した。1 年毎の病態を 10 歳年齢階級別に集計し、各病態間の年推移確率を算出した。

1) 肝病態推移予測

臨床診断による慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝がんの 4 つの病態（B 型肝炎は + 無症候性キャリア 5 つの病態）とし、肝発がんで観察終了とした。（図 1）

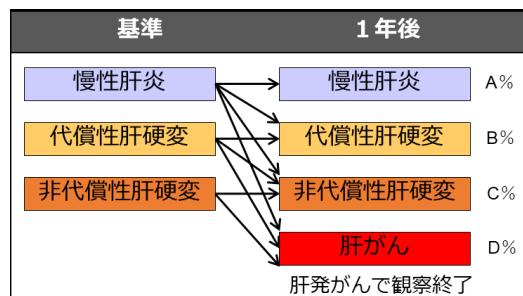


図 1：肝病態推移のマルコフモデルへの適用

2) FIB-4 Index、APRI でみた肝硬変推移予測

低値：Cutoff 値未満、高値：Cutoff 値以上（肝硬変）の 2 つの病態とし、肝病態推移に合わせて、肝発がんで観察終了とした。（図 2）

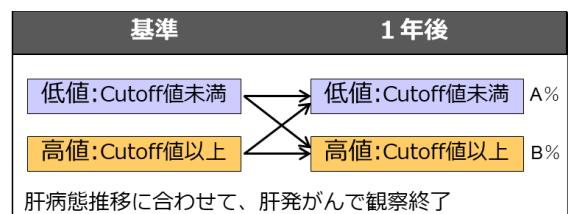


図 2：FIB-4 Index、APRI の肝硬変推移のマルコフモデルへの適用

FIB-4 Index、APRI による肝硬変（F4）診断の Cutoff 値は、拡充班の先行研究の結果に従い、C 型肝炎は、APRI:0.78、FIB-4 Index:3.61、B 型肝炎は、APRI:0.53、FIB-4 Index:2.25 を採用した。（表 1）

3) 肝病態と FIB-4 Index の組み合わせによる肝病態推移予測

臨床診断による慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝がんの 4 つの病態と FIB-4 Index 低値：Cutoff 値未満、高値：Cutoff 値以上の組み合わせによる病態を設定し、肝発がんで観察終了とした。

表 1 : APRI、FIB-4 Index の肝硬変 (F4) 診断の Cutoff 定義

	C 型肝炎				B 型肝炎			
	Cutoff 値	感度	特異度	AUROC	Cutoff 値	感度	特異度	AUROC
APRI	2.0²⁾	0.48	0.94	0.84	2.0¹⁾	0.43	0.85	0.64
	0.78⁴⁾	Best cut off (Youden index)		0.53⁴⁾	Best cut off (Youden index)			
FIB-4 Index	3.25³⁾	0.55	0.92	0.87	1.6¹⁾	0.88	0.84	0.93
	3.61⁴⁾	Best cut off (Youden index)		2.25⁴⁾	Best cut off (Youden index)			

- 1) 孝田雅彦：血清纖維化マーカーとスコア診断.肝胆膵 2015;73 (6) :993-100 / 肝纖維化評価テキスト泉並木・黒崎雅之,文光堂,2017,10-11
- 2) Wai CT, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38:518-526.
- 3) Vallet-Pichard A, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology 2007;46:32-36.
- 4) Itakura J et al, Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis, J Gastroenterol, 2021;56:470-478

2. 観察期間の設定

マルコフモデルによる病態推移の観察期間を設定し、治療介入有無による病態推移について検討した。

1) C 型肝炎

- ① 全期間：観察開始～観察終了
- ② 治療なし：全期間治療なし、または、観察開始～治療開始前
- ③ 治療開始後の期間：治療開始～観察終了
- ④ 治療 SVR 前：治療開始～SVR
- ⑤ 治療 SVR 後：SVR～観察終了
- ⑥ Non SVR：Non SVR 患者の治療開始～観察終了

2) B 型肝炎

- ① 全期間：観察開始～観察終了
- ② 治療なし：全期間治療なし、または、観察開始～治療開始前
- ③ 治療開始後の期間：治療開始～観察終了

3. 対象者

2012 年 1 月～2021 年 5 月に武蔵野赤十字病院に通院歴のある患者のうち、HCV 抗体陽性、または HBs 抗原陽性の 1 年以上経過を追えた患者、C 型肝炎：1,432 例、B 型肝炎：1,370 例を対象とした。対象者のうち、BC 重複疾患、他の肝疾患の併発、観察開始

時に既に肝癌に進行していた等の C 型肝炎：814 例、B 型肝炎：501 例を除外し、C 型肝炎：618 例 (3,733 person-year units 以降 units)、B 型肝炎 869 例 (6,368 units) を観察対象とした。観察期間別の対象者について図 3 に示す。

また、観察開始時の肝病態別 年齢・FIB-4 Index・APRI の分布を図 4 に示す。

観察開始時の肝病態の分布は、C 型肝炎が慢性肝炎 577 人 (93.2%)、代償性肝硬変 34 人 (5.5%)、非代償性肝硬変 (1.3%)、B 型肝炎が慢性肝炎 577 人 (93.2%)、代償性肝硬変 34 人 (5.5%)、非代償性肝硬変 (1.3%) であった。FIB-4Index では、C 型肝炎が CutOff \geq 3.61：208 人 (33.6%) B 型肝炎が CutOff \geq 2.25：176 人 (20.3%)、APRI では、C 型肝炎が CutOff \geq 0.78：270 人 (43.6%)、B 型肝炎が CutOff \geq 0.53：175 人 (20.1%) であった。

(倫理面への配慮)

本研究は、広島大学 疫学研究倫理審査委員会 (許可番号：第 E-2537 号)、武蔵野赤十字病院 臨床研究倫理審査委員会 (許可番号：武病総第 530 号 研究課題番号 3027) において人を対象とする医学系研究(疫学)倫理審査受け、許可を得て行われた。

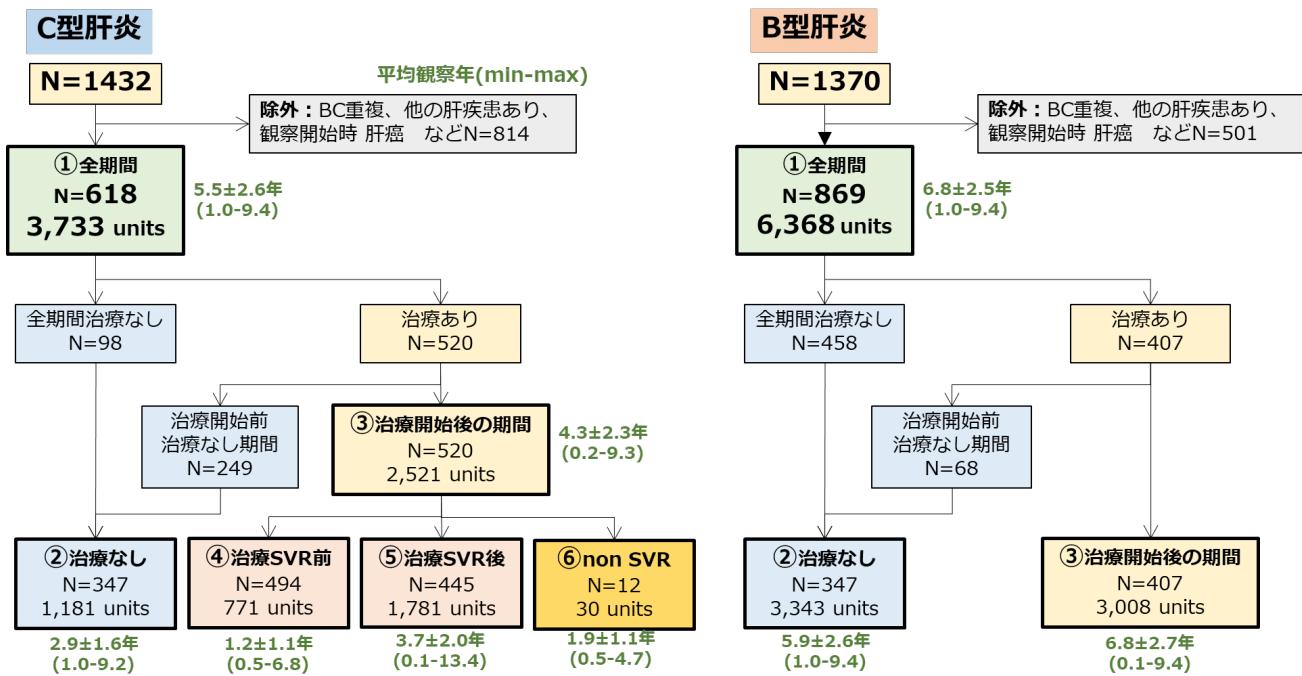


図3：観察期間別の対象者

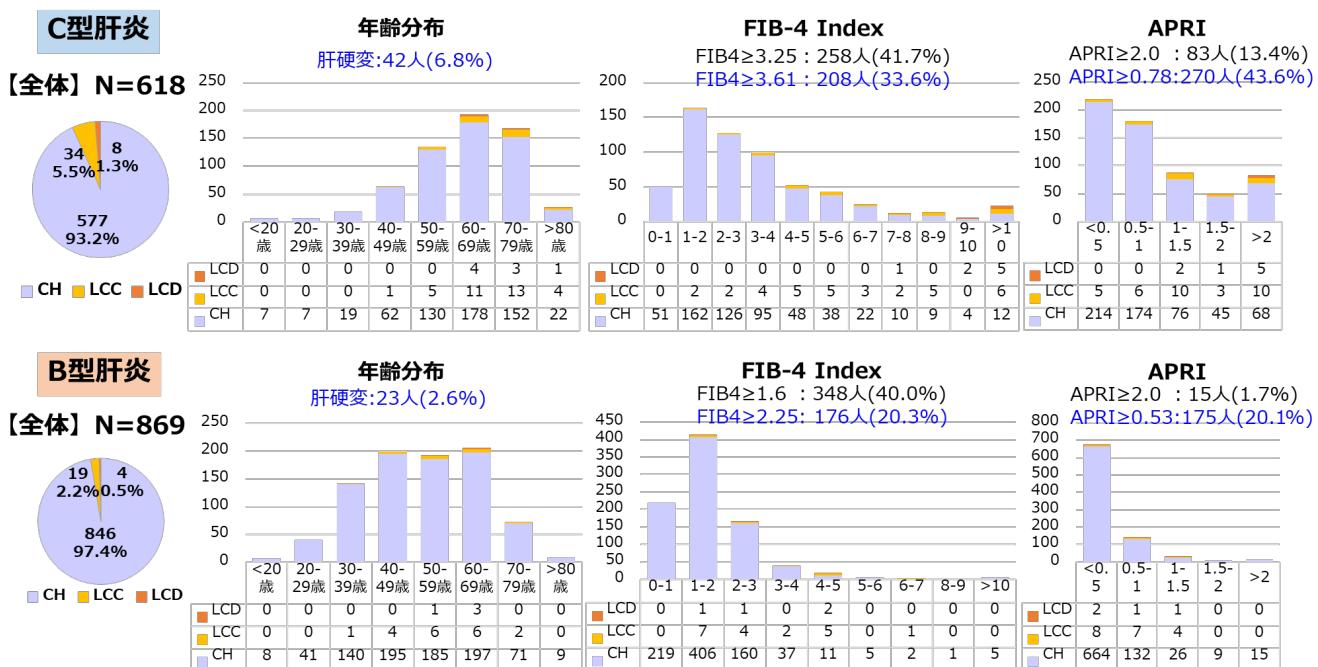


図4：観察開始時の肝病態別 年齢・FIB-4 Index・APRI の分布

C. 研究結果・考察

1. C型肝炎

1) マルコフモデルによる肝病態推移予測

図5にC型肝炎40歳慢性肝炎起点の80歳までの肝病態推移予測を示す。40歳慢性肝炎の患者の80歳時点で推移確率は、①全期間でみると慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝癌の順に28.5%、7.3%、4.0%、60.2%、観察期間別にみると

②治療なし 23.6%、3.4%、3.5%、69.6%、③治療あり 43.9%、8.6%、3.3%、44.2%、④治療開始～SVR 23.9%、7.11%、9.9%、59.1%、⑤SVR～観察終了 63.3%、5.7%、1.2%、24.7%、⑥Non SVR 0%、0%、0%、99.9% (Nが少ないため参考値)となつた。SVR後の肝硬変、肝癌への推移確率が最も低く、肝炎治療により、肝病態進行、肝発癌が抑制されることが示された。

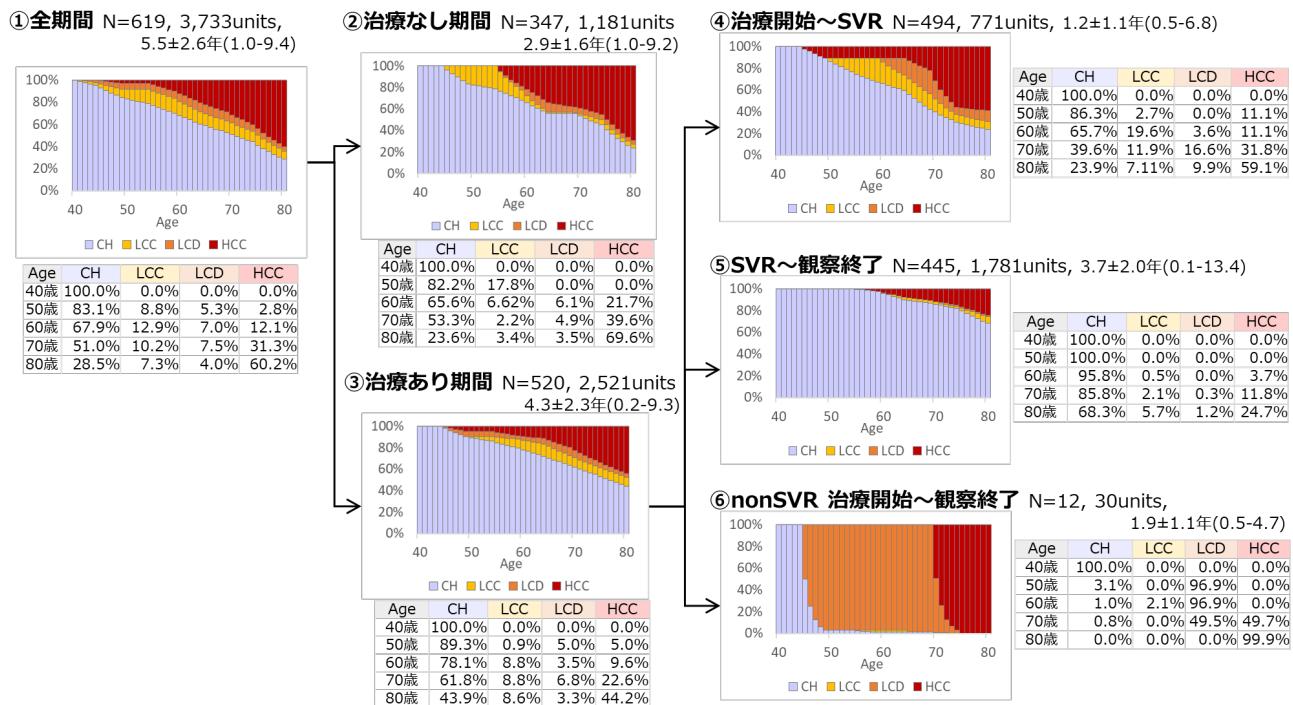


図5：C型肝炎 40歳慢性肝炎起点 80歳までの肝病態推移予測

2) マルコフモデルによる FIB-4 Index でみた肝硬変推移予測

図 6 に C 型肝炎 40 歳 FIB-4 Index 低値起点の 80 歳までの FIB-4 Index 高値（肝硬変）推移予測を示す。40 歳 FIB-4 Index 低値の患者が 80 歳時点で FIB-4 Index 高値（肝硬変）へ推移する確率は、①全期間でみると 35.7%、観察期間別では、②治療なし 66.3%、③治療あり 18.9%、④治療開始～

SVR 20.9%、⑤ SVR～観察終了 21.1%、⑥ NonSVR 66.7% (N が少ないと参考値) となった。②治療なし期間と比較し、③④⑤の治療あり期間の方が FIB-4 Index 高値（肝硬変）への推移確率がより低く、FIB-4 Index においても肝炎治療により、肝線維化、肝病態進行が抑制されることが示された。

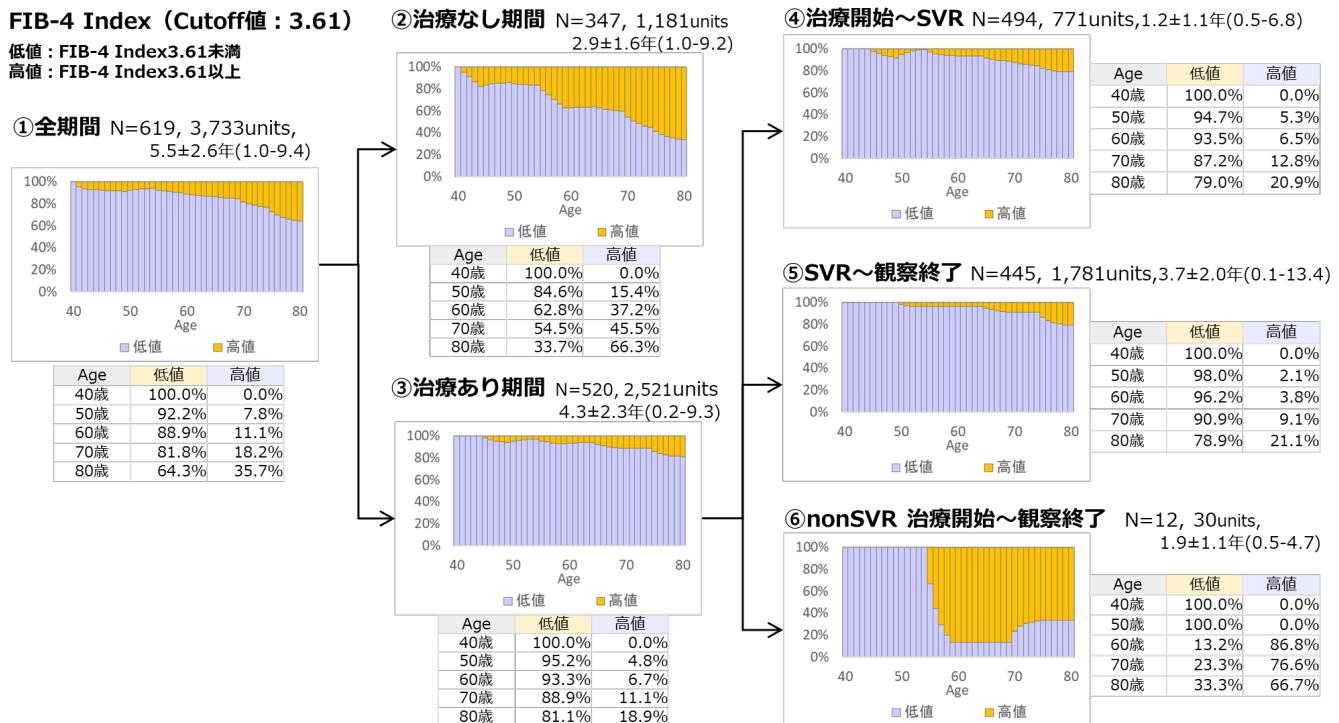


図 6 : C 型肝炎 40 歳 FIB-4 Index 低値起点 80 歳までの FIB-4 Index 高値（肝硬変）推移予測

3) マルコフモデルによる APRI でみた肝硬変推移予測

図 7 にC型肝炎 40 歳 APRI 低値起点の 80 歳までの APRI 高値（肝硬変）推移予測を示す。40 歳 APRI 低値の患者が 80 歳時点での APRI 高値（肝硬変）への推移確率は、①全期間でみると 11.6%、観察期間別では、②治療なし 48.8%、③治療あり

2.2%、④治療開始～SVR 4.0%、⑤SVR～観察終了 2.6%、⑥NonSVR 33.3% (N が少ないため参考値) となった。②治療なし期間と比較し、③④⑤の治療あり期間の方が APRI 高値（肝硬変）への推移確率がより低く、APRI においても肝炎治療により、肝線維化、肝病態進行が抑制されることが示された。

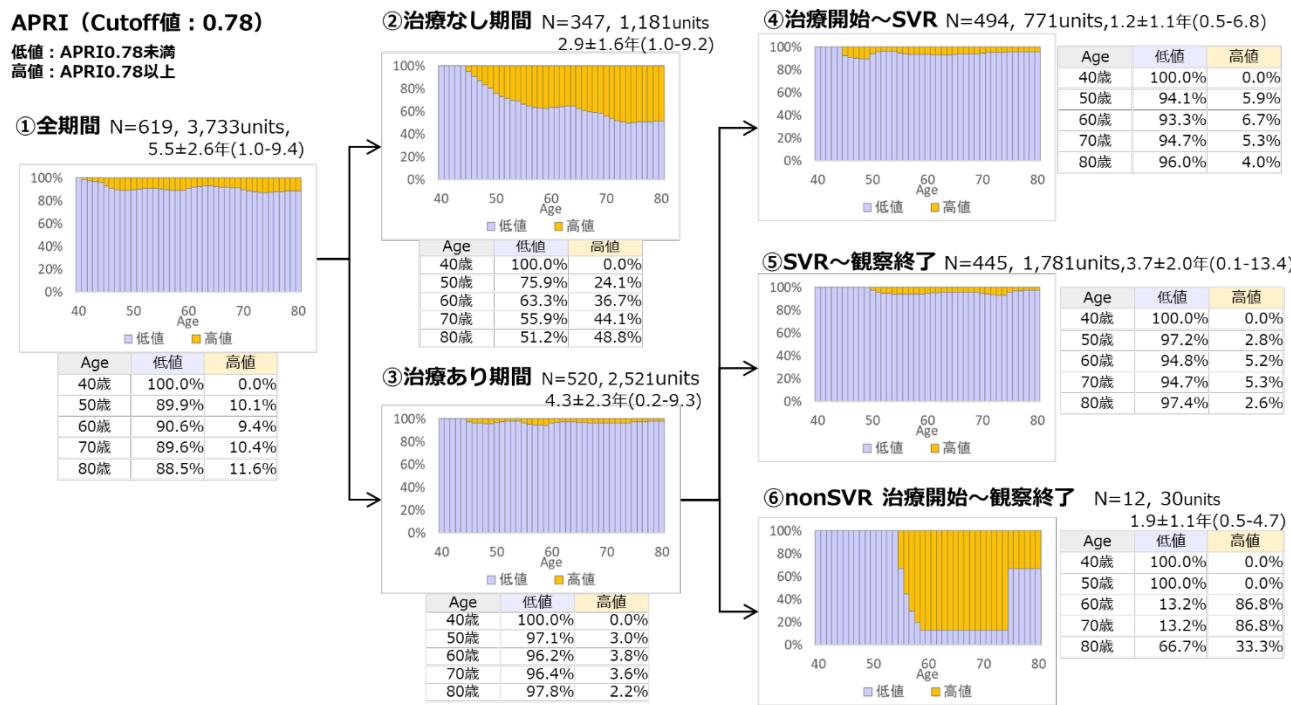


図 7 : C型肝炎 40 歳 APRI 低値起点 80 歳までの APRI 高値（肝硬変）推移予測

4) マルコフモデルによる肝病態と FIB-4 Index を組み合わせた推移予測

図8にC型肝炎 40歳慢性肝炎かつFIB-4Index低値起点 80歳までの肝病態推移予測を示す。40歳慢性肝炎かつFIB-4Index低値の患者の80歳時点での推移確率は、①全期間でみると慢性肝炎 FIB-4 Index 低/高、代償性肝硬変 低/高、非代償性肝硬変 低/高、肝癌低/高の順に 28.1%/9.5%、5.3%/5.2%、0.8%/2.3%、48.8%、観察期間別にみると②治療なし 10.8%/10.9%、0.4%/2.6%、0.0%/3.2%、72.1%、③治療あり 47.8%/9.2%、6.7%/1.3%、0.7%/1.0%、33.3%、④治療開始～SVR

23.9%、54.0%/6.1%、21.6%/0.7%、0.7%/1.8%、15.1%、⑤SVR～観察終了 59.3%/11.5%、2.0%/2.0%、0.6%/0.8%、23.8%、⑥Non SVR 0.0%/0.0%、0.0%/0.0%、0.0%/2.1%、97.9% (Nが少ないため参考値) となった。②治療なし期間と比較し、③④⑤の治療あり期間の方が肝硬+FIB-4 Index高値、肝癌への推移確率がより低く、肝炎治療により、肝線維化、肝病態進行、肝発癌が抑制されることが示された。さらに、慢性肝炎>代償性肝硬変>非代償性肝硬変の順に治療による線維化マーカー抑制へのインパクトがあることが示唆された。

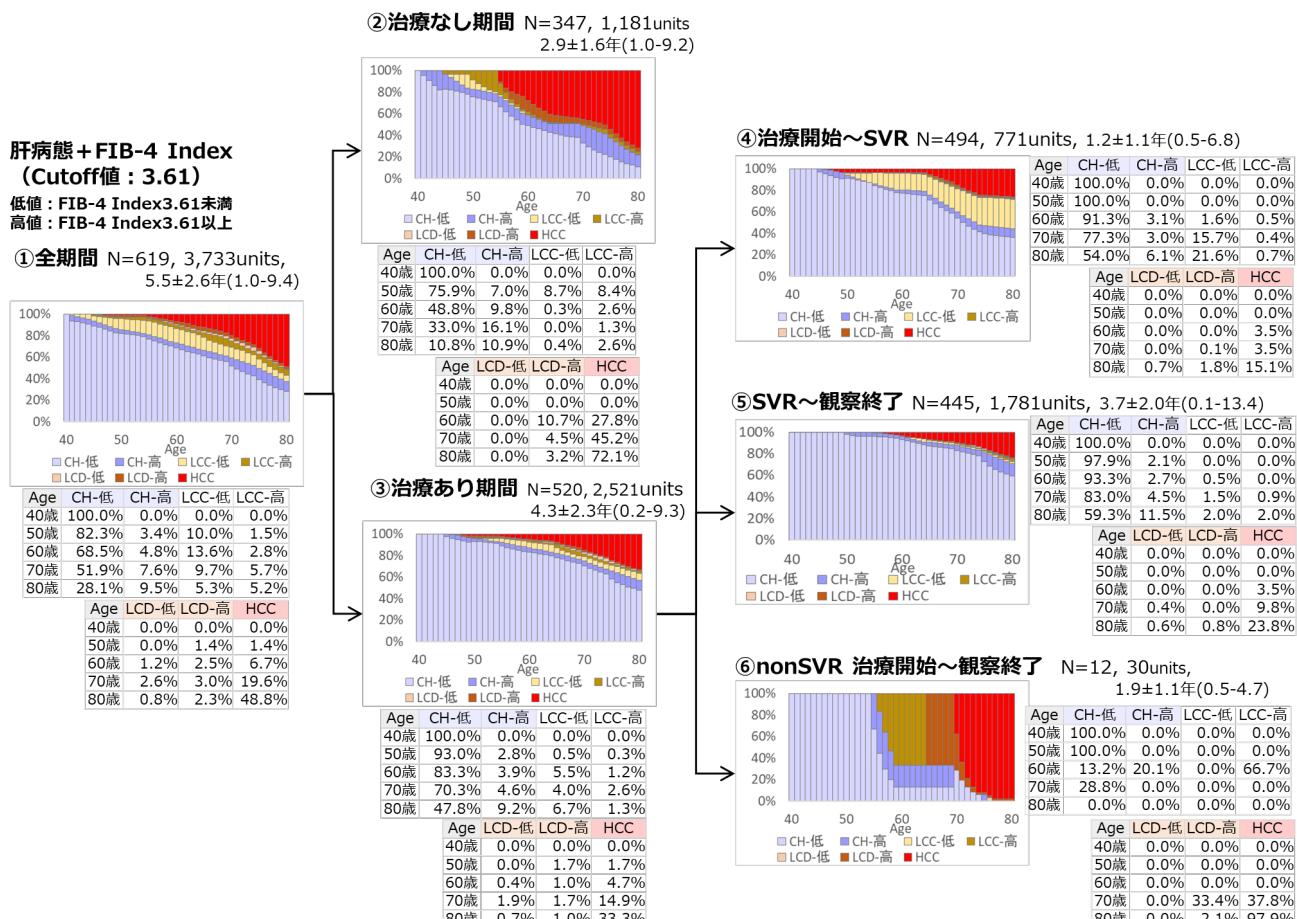


図8 : C型肝炎 40歳慢性肝炎かつFIB-4Index低値起点 80歳までの肝病態推移予測

2. B型肝炎

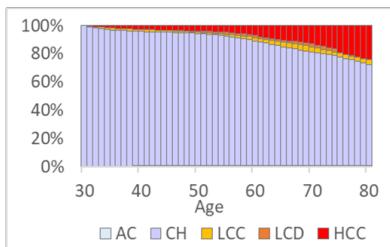
1) マルコフモデルによる肝病態推移予測

図9にB型肝炎30歳慢性肝炎起点の80歳までの肝病態推移予測を示す。30歳慢性肝炎の患者の80歳時点で推移確率は、①全期間でみると無症候性キャリア、慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝

硬変、肝癌の順に0.6%、72.0%、3.1%、0.1%、24.2%、観察期間別にみると②治療なし 3.0%、87.7%、2.3%、0.0%、8.0%、③治療あり 0.0%、57.0%、5.0%、0.2%、37.8%となった。②治療なし期間と比較し、③治療あり期間の方が肝硬変、肝癌への推移確率が高く、治療介入の背景の差を示す結果となった。

①全期間

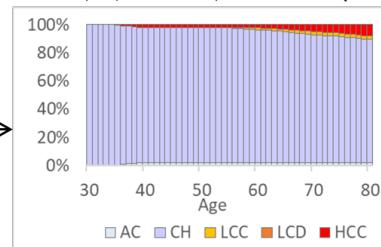
N=869, 6,368units, 6.8±2.5年(1.0-9.4)



Age	AC	CH	LCC	LCD	HCC
30歳	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
40歳	0.6%	95.3%	1.5%	0.0%	2.7%
50歳	0.6%	93.8%	0.9%	0.8%	3.9%
60歳	0.6%	88.6%	2.4%	1.3%	7.1%
70歳	0.6%	80.7%	3.5%	2.2%	12.0%
80歳	0.6%	72.0%	3.1%	0.1%	24.2%

②治療なし期間

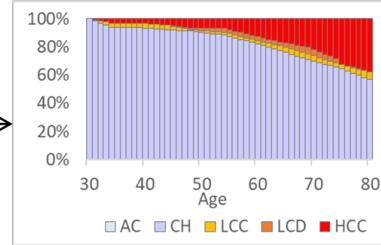
N=526, 3,343units, 5.9±2.6年(1.0-9.4)



Age	AC	CH	LCC	LCD	HCC
30歳	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
40歳	3.0%	96.1%	0.0%	0.0%	2.0%
50歳	3.0%	96.1%	0.0%	0.0%	2.0%
60歳	3.0%	94.5%	1.4%	0.0%	2.2%
70歳	3.0%	91.0%	2.3%	0.0%	4.8%
80歳	3.0%	87.7%	2.3%	0.0%	8.0%

③治療あり期間

N=407, 3,008units, 6.8±2.7年(0.1-9.4)



Age	AC	CH	LCC	LCD	HCC
30歳	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
40歳	0.0%	93.5%	3.1%	0.0%	3.4%
50歳	0.0%	90.4%	1.1%	1.6%	6.8%
60歳	0.0%	82.1%	2.4%	2.7%	12.8%
70歳	0.0%	69.8%	3.9%	4.2%	22.2%
80歳	0.0%	57.0%	5.0%	0.2%	37.8%

図9：B型肝炎 30歳慢性肝炎起点 80歳までの肝病態推移予測

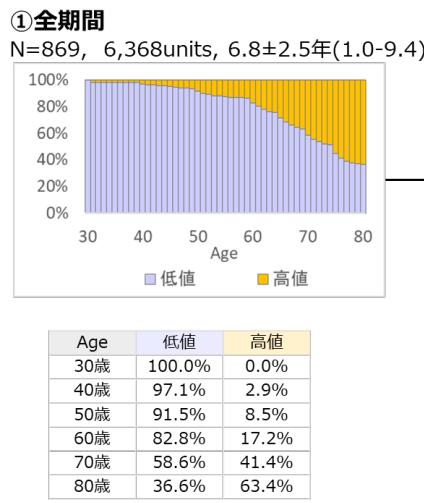
2) マルコフモデルによる FIB-4 Index でみた肝硬変推移予測

図 10 に B 型肝炎 30 歳 FIB-4 Index 低値起点の 80 歳までの FIB-4 Index 高値（肝硬変）推移を示す。30 歳慢性肝炎の患者が 80 歳時点で FIB-4 Index 高値（肝硬変）へ推移する確率は、①全期間でみると

と 63.4%、観察期間別では、②治療なし 59.1%、③治療あり 73.5% となった。②治療なし期間と比較し、③治療あり期間の方が FIB-4 Index 高値（肝硬変）への推移確率が高く、FIB-4 Index においても治療介入の背景の差を示す結果となった。

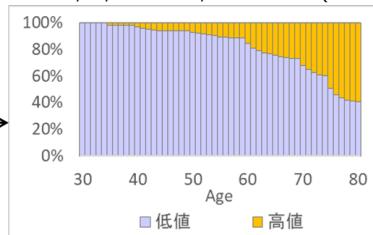
FIB-4 Index (Cutoff 値: 2.25)

低値:FIB4 Index 2.25未満
高値:FIB4 Index 2.25以上



②治療なし期間

N=526, 3,343units, 5.9±2.6年(1.0-9.4)



③治療あり期間

N=407, 3,008units, 6.8±2.7年(0.1-9.4)

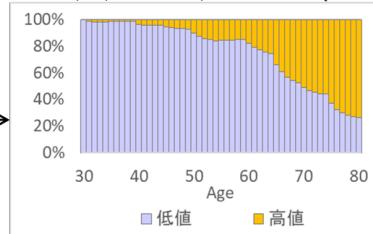


図 10 : B 型肝炎 30 歳 FIB-4 Index 低値起点 80 歳までの FIB-4 Index 高値（肝硬変）推移予測

3) マルコフモデルによる APRI でみた肝硬変推移予測

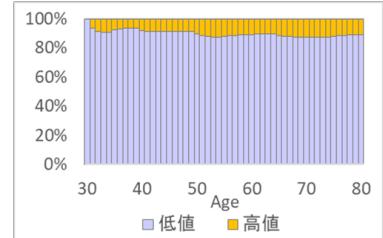
図 10 に B 型肝炎 30 歳 APRI 低値起点の 80 歳までの APRI 高値(肝硬変)推移を示す。30 歳 APRI 低値の患者が 80 歳時点で APRI 高値(肝硬変)へ推移する確率は、①全期間でみると 11.1%、観察

期間別では、②治療なし 8.0%、③治療あり 16.8% となつた。②治療なし期間と比較し、③治療あり期間の方が APRI 高値(肝硬変)への推移確率が高く、APRI においても治療介入の背景の差を示す結果となつた。

APRI (Cutoff値： 0.53)

低値：APRI0.53未満
高値：APRI0.53以上

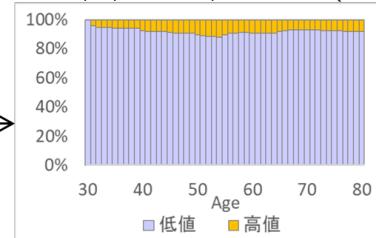
①全期間
N=869, 6,368units 6.8±2.5年(1.0-9.4)



Age	低値	高値
30歳	100.0%	0.0%
40歳	92.2%	7.8%
50歳	89.6%	10.4%
60歳	89.2%	10.8%
70歳	87.5%	12.6%
80歳	88.9%	11.1%

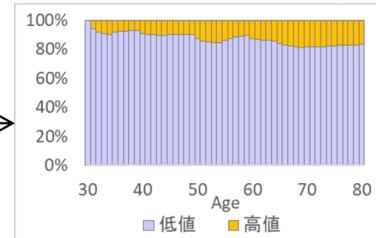
②治療なし期間

N=526, 3,343units, 5.9±2.6年(1.0-9.4)



③治療あり期間

N=407, 3,008units, 6.8±2.7年(0.1-9.4)



Age	低値	高値
30歳	100.0%	0.0%
40歳	92.6%	7.4%
50歳	89.9%	10.1%
60歳	91.0%	9.0%
70歳	93.0%	7.0%
80歳	92.0%	8.0%

Age	低値	高値
30歳	100.0%	0.0%
40歳	90.9%	9.1%
50歳	87.4%	12.6%
60歳	87.6%	12.4%
70歳	81.6%	18.4%
80歳	83.2%	16.8%

図 11：B 型肝炎 30 歳 APRI 低値起点 80 歳までの APRI 高値(肝硬変)推移予測

4) マルコフモデルによる肝病態と FIB-4 Index を組み合わせた推移予測

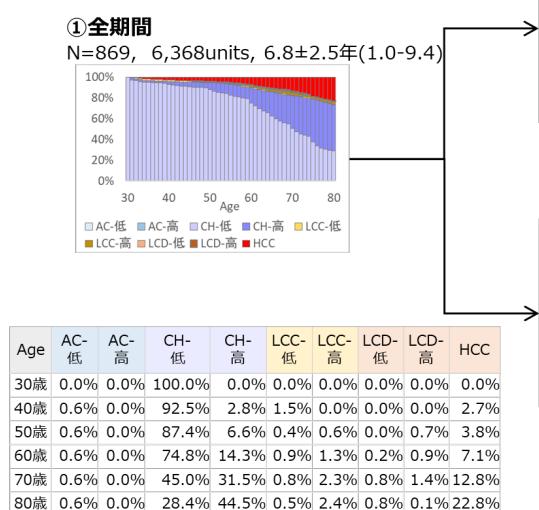
図 12 に B 型肝炎 30 歳慢性肝炎かつ FIB-4 Index 低値起点 80 歳までの肝病態推移予測を示す。30 歳慢性肝炎かつ FIB-4 Index 低値の患者の 80 歳時点で推移確率は、①全期間でみると無初校性キャリア FIB-4 Index 低/高、慢性肝炎 低/高、代償性肝硬変 低/高、非代償性肝硬変 低/高、肝癌 低 / 高 の 順 に 0.6%/0.0% 、 28.4%/44.5% 、

0.5%/2.4%、0.8%/0.1%、22.8%、観察期間別にみると②治療なし 2.0%/0.0%、36.5%/51.9%、1.7%/0.3%、0.0%/0.0%、7.7%、③治療あり 0.0%/0.0%、16.9%/40.2%、0.8%/4.3%、1.3%/0.2%、36.3%となった。②治療なし期間と比較し、③治療あり期間の方が肝硬変、肝癌、FIB-4 Index 高値への推移確率が高く、治療介入の背景の差を示す結果となった。

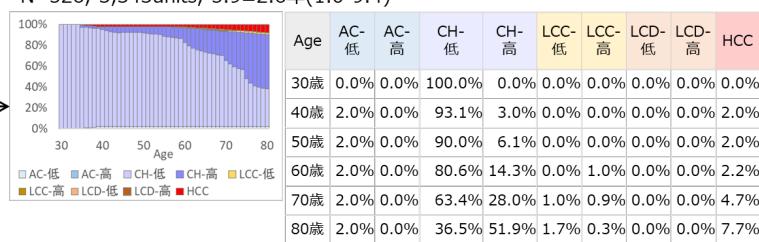
肝病態 + FIB-4 Index

(Cutoff 値 : 2.25)

低値 : FIB-4 Index 2.25 未満
高値 : FIB-4 Index 2.25 以上



②治療なし期間
N=526, 3,343units, 5.9±2.6年(1.0-9.4)



③治療あり期間
N=407, 3,008units, 6.8±2.7年(0.1-9.4)

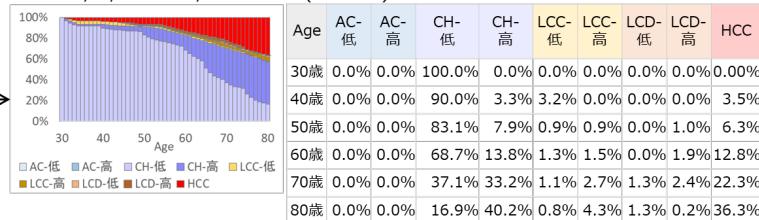


図 12 : B 型肝炎 30 歳慢性肝炎かつ FIB-4 Index 低値起点 80 歳までの肝病態推移予測

E. 結論

1. C型肝炎

C型慢性肝疾患におけるマルコフモデルによる肝病態推移予測では、治療あり SVR 後の代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝癌への推移確率が最も低く、肝線維化マーカー (FIB-4, APRI) による肝硬変推移予測では、治療なし期間よりも治療あり期間 (SVR 前 SVR 後は大差なし) の方が高値(肝硬変)への推移確率が低い結果となり、肝炎治療により、肝線維化、肝病態進行、肝発癌が抑制されることが示された。

さらに肝病態および FIB-4 を組み合わせた検討では慢性肝炎 > 代償性肝硬変 > 非代償性肝硬変の順に治療による線維化マーカー抑制へのインパクトがあることが示唆された。

2. B型肝炎

B型慢性肝疾患におけるマルコフモデルによる肝病態推移予測では、治療なし期間よりも治療あり期間の方が肝硬変、肝癌の推移確率が高く、肝線維化マーカー (FIB-4, APRI) による肝硬変推移予測でも、治療あり期間の方が肝線維化マーカー高値(肝硬変)への推移確率が高い結果となり、治療介入の背景の差を示す結果となった。抗ウイルス療法介入群でも肝炎の phase やウイルス側の因子も関わるため、今後の検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Impact of antiviral therapy for disease progression and non-invasive liver fibrosis index in patients with chronic hepatitis C: Markov chain model analysis, Kaneko S, Kurosaki M, Kurisu A, Akita T, Tanaka J, Kanto T, Hepatology Research, 52 (8) , 665-676,2022.

2. 学会発表

- 1) マルコフモデルによる非侵襲的肝纖維化指標およびC型肝炎病態推移に関する検討, 金子俊、黒崎雅之、栗栖あけみ、秋田智之、田中純子、考藤達哉, 第 58 回 日本肝臓学会総, 2022.06.03

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特になし。

