

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

研究代表者：考藤達哉 国立研究開発法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長

研究要旨：(背景) 肝炎対策基本指針の見直しにおいて、肝硬変又は肝がんへの移行者を減らすことが目標と設定された。現在、肝炎政策スキームの各ステップ（受検、受診、受療、治療後フォロー）において、各実施主体の達成数値目標が統一されておらず、事業と肝炎医療の向上を推進するための改善策を提示しにくい状況である。肝硬変への移行者の減少を政策目標に設定する場合、慢性肝疾患の病状変化を把握する指標が必要であるが、現在使用されている線維化判別式（FIB-4 等）の妥当性評価や新規指標の探索が必要である。

(目的) 本研究班では、①肝炎政策に係る各事業、医療実施主体別に事業実施、医療提供の程度と質を評価する指標を作成する。指標の妥当性、有用性を、自治体、拠点病院、厚生労働省、肝炎情報センターの 4 者で評価・検証し、総合的な肝炎政策の推進に向けた具体的な取り組みの提言を行う。②ウイルス肝炎検査に関する全国調査（国民調査）を実施し、2011 年国民調査と比較することで、ウイルス肝炎検査に対する国民意識の変化、肝炎施策の認知度の向上等を明らかにする。③臨床的肝硬変移行率を推計する指標、方策を確立し、疫学的病態推移（マルコフモデル）と比較することで有効性・妥当性を評価する。

(方法・結果) ①肝炎政策に携わる各事業指標の検討を行い、肝炎医療（32 指標）、自治体事業（26 指標）、拠点病院事業（21 指標）を確定した。②ウイルス肝炎受検に関する国民の意識全国調査（国民調査）を企画、実施した。住民基本台帳・選挙人名簿に基づく層化二段無作為抽出により選ばれた 20-85 歳の 30,000 人を対象として標本調査を行なった。回収数は 10,203 件（回収率 34.0%）であった。③ウイルス肝炎コホートにおいて、APRI および FIB-4 を用いて、“significant fibrosis”判定から“cirrhosis”判定までの時期を後方視的に検討した。C 型肝炎では平均 APRI 値は 0.6 から 2.3 へ、平均 FIB-4 は 1.9 から 6.6 へと経時的に上昇した。平均 APRI 値が 1.0 から 2.0 まで上昇する期間は 12 年であった。C 型肝炎においては、肝硬変への進展を反映する指標として、APRI, FIB-4 の有用性が示唆された。

(考察) 平成 29 年度に確定した各指標を、平成 30 年度に実際に事業主体別に運用することで、改善点を明らかにしていく必要がある。指標達成状況の調査結果を平成 31 年度の自治体事業実施計画作成に反映させる。国民調査結果に関しては、より詳細な層別、地域別解析を実施する予定である。肝硬変移行率評価指標に関しては、平成 30 年度以降は、同研究を全国拠点病院に展開する。肝硬変診断の他のモダリティ（フィブロスキャンや MRE など）の実施が可能な施設を限定し、評価指標との整合性を検討する。また、保険診療外の肝線維化マーカー（ELF 等）も検討し、APRI, FIB-4 と比較することで、より有効性、妥当性の高い指標を探索する。

研究分担者：

是永匡紹・国立国際医療研究センター・室長

田中純子・広島大学・教授

板倉 潤・武蔵野赤十字病院・副部長

大座紀子・国立国際医療研究センター・客員研究員

島上哲朗・金沢大学医学部附属病院・特任教授

研究協力者：

黒崎雅之・武蔵野赤十字病院・部長

瀬戸山博子・国立国際医療研究センター・上級研究員

A. 研究目的

2016年、肝炎対策基本指針の見直しが行われた。同指針では、肝炎ウイルス検査の受検、肝炎ウイルス陽性者の受診・受療、専門医療機関・肝炎診療連携拠点病院等（以下、拠点病院）による適切かつ良質な肝炎医療の提供というスキームの中で、肝硬変又は肝がんへの移行者を減らすことが目標と設定されている。しかし上記スキームの実施現状調査によると、受検率、肝炎ウイルス陽性者のフォローアップ、肝炎医療コーディネーターの養成と適正配置など、十分ではない課題が指摘されている。

肝炎ウイルス陽性者のうち非肝臓専門医に受診した患者が、そのまま専門医療機関、拠点病院へ紹介されず経過観察されている事例も多い。各自治体において病診連携を推進し、適切で良質な医療が提供できる体制を構築する必要がある。また肝臓専門医の偏在、医療機関での診療格差、自治体間で医療体制格差も存在

しており、「良質な肝炎診療」を評価する指標も必要である。肝炎政策の達成目標を肝硬変への移行者の減少に設定する場合、複数年の病状変化を再現性良く診断する指標が必要であるが、現在臨床で使用されている線維化指標（FIB-4など）の妥当性の評価や新規指標の探索なども必要である。

本研究班では、肝硬変、肝がんへの移行者の減少に資することを目指し、各事業、医療実施主体別に事業実施、医療提供の程度と質を評価する指標を作成する。指標の妥当性、有用性を、自治体、拠点病院、厚生労働省、肝炎情報センターと外部委員（患者団体等含む）で検証し、総合的な肝炎政策の推進に向けた具体的な取り組みの提言を行う。

B. 研究方法**肝炎医療指標、事業評価指標の開発と運用：**

肝炎対策基本指針の見直しにより設定された達成目標（肝硬変、肝がんへの移行者の減少）の実現に資することを目指し、各事業、医療実施主体別に事業実施、医療提供の程度と質を評価する指標を作成する（肝炎情報センター事業は肝炎対策推進室での実施有無評価になるため指標案は作成せず）。指標の作成にはデルファイ変法を用いる。作成の過程で、実際に事業実施、医療の対象となる患者団体からの意見も積極的に反映させる。

肝硬変移行率評価指標の開発と運用：

武蔵野赤十字病院、国立国際医療研究センター、金沢大学病院においてウイルス肝炎患者コホートを設定する。

・コホート1：肝生検を2回以上実施されており、最終的に肝硬変（F4）と診断された患者

・コホート2：肝生検により肝硬変（F4）と診断された患者（後方視的観察群）

・コホート3：肝生検により高度線維化（F3）と診断された患者（前方視的観察群）
上記3コホートで、保険診療内検査で算出可能であり、肝線維化判別能が認められている線維化マーカー（APRI、FIB-4等）の経時的推移を検討する。非肝硬変から肝硬変に至る年数、線維化 Stage の進行速度、移行者年率などを推計する。抗ウイルス療法による肝硬変進展率（速度）の抑制効果も評価する。

ウイルス肝炎検査受検に関する国民調査（2017年度版国民調査）：

肝炎検査受検状況実態を把握するため、住民基本台帳・選挙人名簿に基づく層化二段無作為抽出により選ばれた20-85歳の30,000人を対象として標本調査を行なった。調査項目は平成23年度の国民調査を踏襲しているが、一部修正を行っている。またQOLの検討用に、日本版EQ-5D(3段階版)の質問票を追加した。ウイルス肝炎検査に対する国民意識の変化、肝炎施策の認知度の向上等を明らかにする。

C. 研究結果

肝炎医療指標、自治体事業指標、拠点病院事業指標の策定

指標作成者により提案された指標を班内部で相互検討し、検討委員（専門家、自治体担当者、患者団体代表者等）に提案した。指標検討会議においてデルファイ法に沿って指標妥当性のコ

ンセンサスを形成した。現時点で肝炎医療（32指標）、自治体事業（26指標）、拠点病院事業（21指標）を確定した。平成30年度の各実施体における指標運用方法を検討している。

ウイルス肝炎検査受検に関する国民調査（2017年版）実施

調査の進捗状況は平成29年12月に調査票・協力依頼状域を発送し、平成30年1月末に回収を終了した。回収数は30,000件のうち10,203件、回収率は34.0%であった。H23年調査よりやや高い回収率となった。

1. 受検率については、H23年調査と同様の対象年齢（20歳～79歳）とした場合、B型肝炎ウイルス検査認識受検率20.1%、C型肝炎ウイルス検査認識受検率18.6%となった。これは、H23年調査と比較して2.5ポイント、1ポイントの増加が認められた。
2. 一方、非認識受検を含めた受検率についても、B型肝炎ウイルス検査受検率71.0%、C型肝炎ウイルス検査受検率61.6%となり、それぞれH23年調査と比べ、12.6ポイント、13.6ポイントの増加がみられた。
3. 未受検率については、性別、年齢別、ブロック別にみるとB型肝炎ウイルス未受検率、C型肝炎ウイルス未受検率いずれも10ポイント以上の減少が認められ、平成23年度からの6年間に於いて、未受検者が減少し、検査が推進したことが明らかとなった。

肝硬変移行率指標研究

ウイルス性肝炎の肝硬変への移行率について、3コホートを用いて検討し

た。コホート①：2回肝生検を施行、1回目“慢性肝炎”、2回目“肝硬変”と診断した45症例を対象に診断間隔を検討した。生検間隔中央値はF1-F4, 11.6年、F2-F4, 6.9年、F3-F4, 4.7年であった。コホート②：肝生検で肝硬変と診断された143症例を対象に、APRI および FIB-4 を用いて、“significant fibrosis”判定から“cirrhosis”判定までの時期を後方視的に検討した。B型肝炎では平均APRI値は上昇傾向を認めなかったが、平均FIB-4は2.0から3.6に上昇した。C型肝炎では平均APRI値は0.6から2.3へ、平均FIB-4は1.9から6.6へと経時的に上昇した。平均APRI値が1.0から2.0まで上昇する期間は12年であった。コホート③に関しては症例数が十分ではなく、引き続き検討する。平成30年度は全国拠点病院へ研究を展開し、より信頼性の高い結果を得る予定である。

D. 考察

平成29年度に確定した各指標を平成30年度に実際に運用することで、改善点を明らかにしていく。具体的には、肝炎医療指標は拠点病院診療担当医師へ依頼し、拠点病院事業指標は拠点病院現状調査（肝炎情報センターから依頼）の中で、自治体事業指標は自治体調査（肝炎対策推進室から依頼）の中で各事業主体に調査を実施する。指標達成状況の調査結果を平成31年度の自治体事業実施計画作成に反映させる。国民調査結果に関しては、肝炎ウイ

ルス検査を受検する機会は40歳以上で増えるものの、2011年調査の結果との比較から認識受検者より以上に非認識受検者の割合が増えていることが明らかとなった。このことは、検査を受検しても受検そのことを忘れていた受検者が多いことを意味している。また、同じ理由で、肝炎ウイルス検査が陽性であったものについても、医療機関の受診・受療に至っていない可能性があることが示唆された。検査前後の適切な通知の取り組み、検査アラートシステム、フォローアップシステムの導入と適切な運用がさらに必要であると考えられた。肝硬変移行率評価指標に関しては、平成30年度以降は、同研究を全国拠点病院に展開する。肝硬変診断の他のモダリティ（フィブロスキャンやMREなど）の実施が可能な施設を限定し、評価指標との整合性を検討する。また、研究代表者・分担者施設では、保険診療外の肝線維化マーカー（ELF等）も検討し、APRI, FIB-4と比較することで、より有効性、妥当性の高い指標を探索する。

E. 結論

肝炎政策に携わる各事業指標の検討を行い、肝炎医療（32指標）、自治体事業（26指標）、拠点病院事業（21指標）を確定した。

ウイルス肝炎受検に関する国民の意識を明らかにするために、全国調査（国民調査）を企画、実施した。住民基本台帳・選挙人名簿に基づく層化二段無作為抽出により選ばれた20-85歳の30,000人を対象として標本調査を行なった。

肝硬変移行率指標を明らかにするために、APRI および FIB-4 を用いて、“significant fibrosis”判定から“cirrhosis”判定までの時期を後方視的に検討した。B 型肝炎では平均 APRI 値は上昇傾向を認めなかったが、平均 FIB-4 は 2.0 から 3.6 に上昇した。C 型肝炎では平均 APRI 値は 0.6 から 2.3 へ、平均 FIB-4 は 1.9 から 6.6 へと経時的に上昇した。平均 APRI 値が 1.0 から 2.0 まで上昇する期間は 12 年であった。C 型肝炎においては、肝硬変への進展を反映する指標として、APRI, FIB-4 の有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

無

G. 研究発表

1. 発表論文

1. Oza N, Isoda H, Ono T, Kanto T. Current activities and future directions of comprehensive hepatitis control measures in Japan: The supportive role of the Hepatitis Information Center in building a solid foundation. *Hepato Res* 47(6): 487-496, 2017.
2. Kanto T, Yoshio S. Hepatitis Action

Plan and Changing Trend of Liver Disease in Japan: Viral Hepatitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease.

Euroasean J Hepato-gastroenterology 7(1): 60-63, 2017.

3. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J. Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 32(2): 451–458, 2017.
4. Tanaka J, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Uchida S, Satake M. Trends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011. *Journal of Viral Hepatitis*. 25(4): 363-372, 2017

2. 学会発表

なし

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
3. その他 なし