

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肝炎医療指標（32 指標）、自治体事業（26 指標）、拠点病院事業（21 指標）を調査・解析し、有効性、妥当性、継続可能性の観点から全指標を評価した。次年度運用指標として、肝炎医療指標（29 指標）、自治体事業指標（19 指標）、拠点病院事業指標（18 指標）を確定した。②2017 年国民調査により、ウイルス肝炎検査受検率およびその変化には地域差があることが明らかになったため、都道府県別に肝炎ウイルス検査受検率の変化に寄与する要因を明らかにするために、10 府県を対象に追加調査を実施中である。③C 型肝炎の後方視的解析群では APRI 上昇率 0.09/年、FIB-4 index 上昇率 0.29/年で、いずれも約 10 年で進行肝線維化から肝硬変への移行を認めた。C 型肝炎の前方視的解析群（無治療経過観察群）では APRI 上昇率 0.14/年、FIB-4 index 上昇率 0.40/年で、5 年後に肝硬変相当となる基準値は APRI 1.3、FIB-4 index 2.23 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) 指標調査の結果、肝疾患診療連携拠点病院においては、均てん化された肝炎医療が提供されていることが明らかになったが、陽性者アラートシステムを用いた院内連携の改善が必要である。次年度も各指標の調査を継続し、達成度の推移を評価する予定である。国民調査の追跡調査（層別、地域別解析）から、受検推進に係る問題点の把握と対策が明らかになる。肝硬変移行率評価指標に関しては、肝硬変診断の他のモダリティの実施が可能な施設を限定し、指標による病態推移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：**

平成30年度は平成29年度に確定した指標（肝炎医療（32指標）、自治体事業（26指標）、拠点病院事業（21指標））を各事業主体別に評価した。

調査方法は下記の通りである。

・**肝炎医療指標**：肝疾患診療連携拠点病院（以下、拠点病院、全国71施設）を対象に実施

平成30年4月-9月に受診した肝疾患患者について診察医の診療方針を調査した。対象となる診察医は主な診療担当医より各施設で選定することとした。

・**自治体事業指標**：全都道府県を対象として、肝炎対策推進室が毎年6月-9月に実施している自治体事業調査結果から、自

治体事業指標該当項目を抽出し評価した。

・**拠点病院事業指標**：平成29年度時点拠点病院（全70施設）を対象として実施。肝炎情報センターが実施する平成29年度拠点病院現状調査と併せて、平成29年度実績について平成30年6月-7月に調査した。

肝硬変移行率評価指標の開発と運用：

平成30年度研究参加施設：武蔵野赤十字病院、国立国際医療研究センター、金沢大学、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（全国10施設）

・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・追跡調査）：

2017年国民調査結果より、ウイルス肝炎検査受検率およびその変化には地域差があることが明らかになった。都道府県別にみた肝炎ウイルス検査受検率の変化に寄与する要因を検討するために、追加調査を実施する。対象は受検率が増加あるいは減少して

いる10府県（青森、岩手、茨城、神奈川、石川、大阪、広島、愛媛、佐賀、熊本）とし、選挙人名簿に基づく層化二段無作為抽出法により選出された20-85歳の11,000人とした。平成31年1月に調査票を配布し、4月までに解析を行う予定である。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地域性の観点から明らかにする。

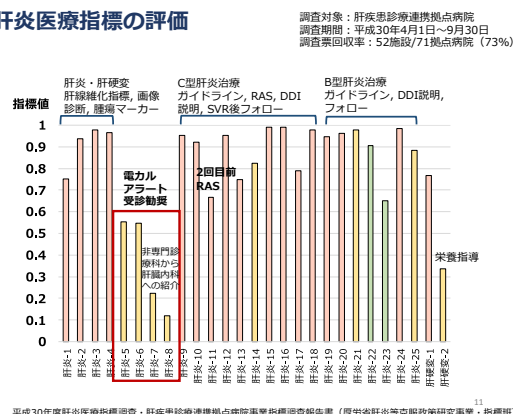
C. 研究結果

肝炎医療指標、自治体事業指標、拠点病院事業指標の評価

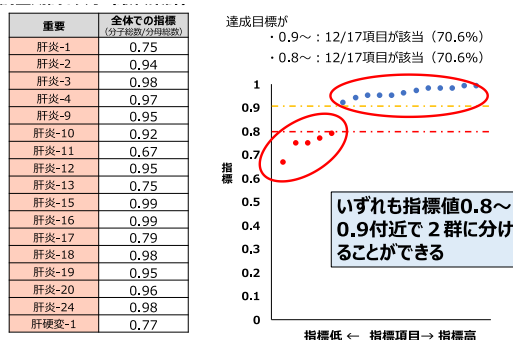
肝炎医療指標（32指標）：

全指標の中央値は0.90であった。重み別の中央値は「重要」指標が0.95、「標準」指標が0.55、「参考」指標が0.78であり、拠点病院では均てん化された肝炎医療が提供されていた（図1）。

肝炎医療指標の評価



「重要」指標における達成目標を検討した。全国指標値の散布図からは、指標値0.8-0.9付近で大きく2群に分かれた（図2）。指標値0.8以上の指標項目は12/17（70.6%）であった。以上の結果から「重要」指標の達成目標は0.8が適切と考えられた。

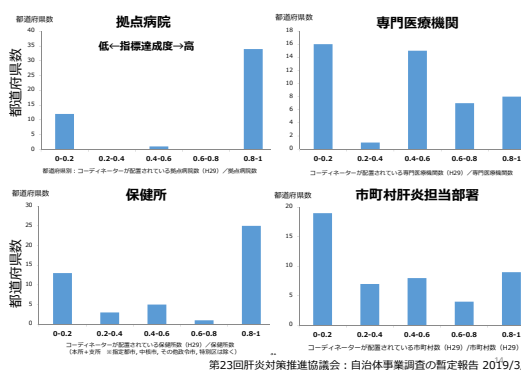


継続調査が困難な指標（3指標）を削除し、次年度は29指標を調査する予定である。

自治体事業（26指標）

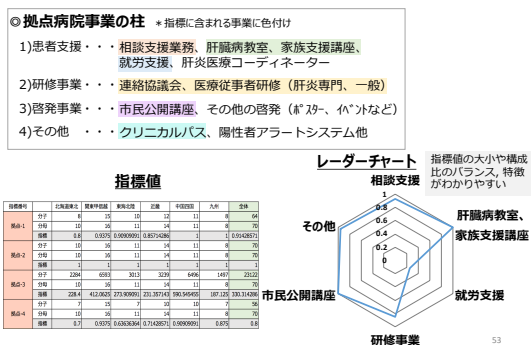
自治体事業指標の評価に際して、指標に関する基本的な考え方を整理した。指標とは自死主体の取組状況を全国の中で評価し、実施主体に取り組みの改善を促すものであることから、自治体単位指標として修正した（19指標）。肝炎政策の推進に重要な肝炎医療コーディネーター（以下、肝炎Co）の養成と配置は、自治体事業の重要な柱である。拠点病院には肝炎Coはほぼ配置が完了しているが、肝炎患専門医療機関、市町村担当部署には十分でない状況が明らかになった（図3）。

自治体事業指標の評価-肝炎医療コーディネーター配置状況



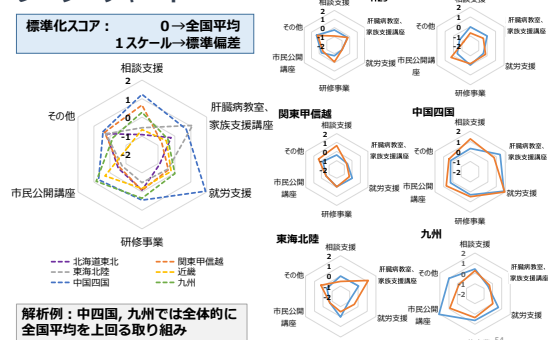
拠点病院事業（21指標）

拠点病院事業指標においては調査実施が困難な指標項目を認めなかった。各地域ブロックが肝炎医療に関する異なる背景を持つことを考慮し、拠点病院事業の全体像を捉えるためにバランスデータ（レーダーチャート）で評価した（図4）。



全国6ブロック別にレーダーチャートで比較すると、中四国ブロック、九州ブロックでは全体的に全国平均を上回る取り組みがされていることが明らかになった（図5）。

拠点病院事業指標ブロック別レーダーチャート



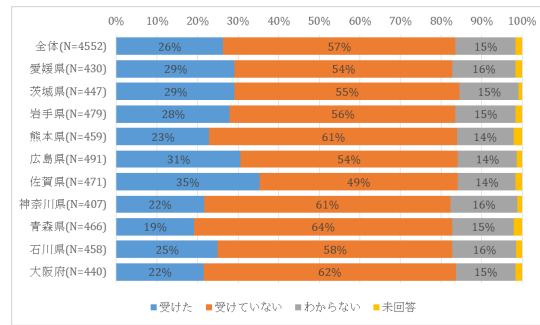
必ずしも研修会の内容を反映しない指標（3指標）（参加人数等）を削除し、次年度は18指標を調査する予定である。

ウイルス肝炎検査受検に関する国民

調査・追跡調査実施

平成 23 年度及び平成 29 年度の結果から、6 年間で受検率が増加した、あるいは増加しなかった 10 府県（青森県、岩手県、茨城県、神奈川県、石川県、大阪府、広島県、愛媛県、佐賀県、熊本県）を選択し、各自治体の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法により選ばれた 20 歳～85 歳の日本人 11,000 件（10 地域×110 件）を対象とし、郵送による調査票配布及び回収を行った。調査期間は平成 31 年 1 月～2 月、白票等の無効票を除いた有効回収数は 4,585 枚（41.7%）であった。調査項目は、B 型肝炎・C 型肝炎の知識、検査受検の有無、広報活動や公的助成の認知、生活習慣・QOL に関する全 25 項目である。

回答者の背景は、全体では男性 37%、女性 46%であり、各都道府県別にみると男性は 32~41%、45~51%であった。回答者全体の年齢階級別にみると、60 歳代 24%、70 歳代 20%、50 歳代 18%などであった。肝炎ウイルス検査を受検したもの（認識受検）は、回答者全体では 26%、都道府県別にみると 19~35%であった（図 6）。回答者全体における「知って肝炎プロジェクト」の認知率は 19.7%、肝炎ウイルス無料検査の認知率は 11.1%、初回精密検査・定期検査の一部助成の認知率は 9.0%、抗ウイルス治療の公的助成の認知率は 12.2%であった。地方自治体が行う肝炎ウイルス検査の普及啓発、肝炎対策の認知率については、テレビ広報 24.8%、広報誌での情報提供 12.3%、チラシ・ポスターの掲示 12.3%などであった。一方、知らないと答えたものは 43.4%であった。

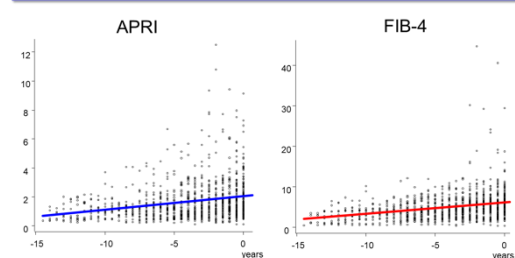


肝硬変移行率指標研究

ウイルス性肝炎の肝硬変への移行率について、3 コホートをを用いて検討した。

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、比較的多数の症例で検討可能であったコホート②の C 型肝炎例でのみ APRI、FIB-4 index の経時的増加が観察可能であった。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によると、5 年後に肝硬変相当となる基準値は APRI 1.3、FIB-4 index 2.23 であった。

C型慢性肝炎・肝硬変 (n=134)



今後は Fibroscan、MRE、ELF など他の肝線維化評価法および Markov モデル

を用いて、病態推移評価指標の検討を進める予定である。

D. 考察

平成 29 年度に確定した指標を平成 30 年度に調査し、結果を解析した。本調査結果を拠点病院医師、事業担当者、都道府県肝炎対策担当者等へ報告する予定である。指標結果を各施設、都道府県の担当者で共有し、課題を明らかにすることで、医療・事業改善の契機となることが期待される。指標の継続調査が必要であるが、調査に伴う作業負担は小さくないため、簡略化した医療指標の作成、他の事業調査への組み込みなど、指標運用の工夫も必要である。

地域の肝炎医療ネットワークの中で肝疾患専門医療機関の果たす役割は大きい。次年度以降は肝疾患専門医療機関向けの簡易版肝炎医療指標の調査を予定している。

2017 国民調査結果に関しては、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。また都道府県により受検率の変動に差が大きいことも明らかになった。追跡調査の詳細な解析により、受検率の増減に影響する地域要因が明らかになる可能性がある。

肝硬変移行率評価指標に関しては、C 型肝炎患者においては APRI、FIB-4 が病態推移をある程度反映するマーカーとして有望であることが示された。しかし B 型肝炎の病態推移を評価するには、APRI、FIB-4 では不十分であ

り、新たな Biomarker や画像評価との組み合わせなど、更に検討が必要である。

E. 結論

肝炎医療指標、肝炎政策関連事業指標の調査と評価を行った。指標の有効性、妥当性、継続可能性から検討を行い、肝炎医療 (29 指標)、自治体事業 (19 指標)、拠点病院事業 (18 指標) に整理した。次年度は修正版指標を調査する予定である。

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、2017 年版国民調査を実施した (20-85 歳の 30,000 人を対象)。2011 年版国民調査と比較して受検率の増減が顕著な 10 都道府県を対象に、追跡調査を実施した (20-85 歳の 11,000 人を対象)。受検率に寄与する因子を解析中である。多施設共同で、ウイルス肝炎において APRI および FIB-4 の病態推移評価指標としての可能性を検討した。B 型肝炎では APRI/FIB-4 での評価は困難であった。C 型肝炎で治療を行わなかった症例群の検討によると、5 年後に肝硬変相当となる基準値は APRI 1.3、FIB-4 index 2.23 であった。C 型肝炎においては、APRI、FIB-4 の有用性が示唆されたが、新たな評価指標の探索が必要である。

F. 健康危険情報

無

G. 研究発表

1. 発表論文

1. Doi H, Yoshio S, Yoneyama K, Kawai H, Sakamoto Y, Shimagaki T, Aoki Y, Osawa Y, Yoshida H, **Kanto T**. Immune Determinants in the Acquisition and Maintenance of Anti-HBs in Adults After First-Time Hepatitis B Vaccination. **Hepatology**

- Communications* 2019, in press.
2. Yoshio S, Mano Y, Doi H, Shoji H, Shimagaki T, Sakamoto Y, Kawai H, Matsuda M, Mori T, Osawa Y, Korenaga M, Sugiyama M, Mizokami M, Mita E, Katayama K, Tanaka J, Kanto T. Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients. *JCI Insight*. 2018 Oct 18;3(20). pii: 122268. doi: 10.1172/jci.insight.122268.
 3. Ruzicka DJ, Tetsuka J, Fujimoto G, Kanto T. Comorbidities and comedications in populations with and without chronic hepatitis C virus infection in Japan between 2015 and 2016. *BMC Infect Dis*. 2018 May 24;18(1):237. doi: 10.1186/s12879-018-3148-z.
 4. Hoshino K, Sugiyama M, Date T, Maruwaka S, Arakaki S, Shibata D, Maeshiro T, Hokama A, Sakugawa H, Kanto T, Fujita J, Mizokami M. Phylogenetic and phylodynamic analyses of hepatitis C virus subtype 1a in Okinawa, Japan. *J Viral Hepatitis*. 2018 Mar 25. doi: 10.1111/jvh.12898.
2. 学会発表
1. 瀬戸山博子、是永匡紹、考藤達哉. 肝疾患診療連携拠点病院の現状と課題—肝炎情報センターによる拠点病院活動調査結果から. 第 54 回日本肝臓学会総会 2018.6.14~15.
 2. 是永匡紹、井出達也、考藤達哉. 職域肝炎ウイルス検査における「ついで・無料」の効果. 第 54 回日本肝臓学会総会 2018.6.14~15.
 3. 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—肝硬変移行率・数の実態把握に向けた指標班の取り組み. 第 54 回日本肝臓学会総会 2018.6.14~15.
 4. 田中純子、杉山 文、考藤達哉. 全国の肝炎ウイルス検査受検状況に関する調査研究—平成 29 年度肝炎検査受検状況実態把握全国調査(国民調査)の結果から. 第 54 回日本肝臓学会総会 2018.6.14~15.
- 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