

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12204

研究課題名(和文)医療ビッグデータ解析による非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の自然史解明

研究課題名(英文)Elucidation of the natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by medical big data analysis

研究代表者

杉山 文(Sugiyama, Aya)

広島大学・医系科学研究科(医)・助教

研究者番号：50778280

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文):本研究では脂肪性肝疾患に関する新たな疫学的基礎資料を提示することを目指し、健康保険組合加入者の健診およびレセプトデータを連結した医療ビッグデータの解析を行った。その結果、健診受診歴のある被保険者集団(685,993人)の中で、医療機関で脂肪肝と診断されている人は2.5%であること、NASH診断前肝生検実施率は6.9%であるという実態、マルコフモデルを用いた肝病態推移予測の結果、40歳(非飲酒者)『脂肪肝』を起点とし30年間追跡した場合、70歳時点で非代償性肝硬変有病率は1.6%、肝がん有病率は0.7%となること、などを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪肝は食生活の変化、肥満人口の増加を背景に増加している。脂肪肝の一部は、将来的に肝硬変・肝がんへ肝病態が進行することから、いまや世界的な公衆衛生上の課題となっている。一般に、健診受診集団における脂肪肝有病率は20-30%程度とされているが、本研究の結果から、医療機関にかかっているのはその1割程度であることが示唆された。また、数理疫学モデルを用いることで、医療機関にかかっている脂肪肝患者の肝病態推移について明らかにした。本研究結果は、脂肪性肝疾患の疾病対策構築に資する疫学的基礎資料となることが期待される。

研究成果の概要(英文): In this study, we analyzed medical big data which linking health checkups data and medical claim data in insured people to obtain new epidemiological basic data on fatty liver disease. As a result, 2.5% of the insured people (N=685,993) who have undergone health checkups have been diagnosed with fatty liver at medical institutions. Among newly diagnosed NASH patients, liver biopsy for diagnosis were implemented only in 6.9%. By using the Markov model, when followed for 30 years starting from the 40-year-old (non-drinker) "fatty liver", prevalence of decompensated liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma at the age of 70 was estimated to be 1.6% and 0.7%.

研究分野：疫学

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD 脂肪肝 疫学調査研究 医療ビッグデータ レセプト解析

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は食生活の変化、肥満人口の増加を背景に増加し、国内には 1000 万以上の患者が潜在するとされている。NAFLD 患者の一部は将来的に肝硬変、肝がんへと肝病態が進行することから、NAFLD の急増はいまや世界的な公衆衛生上の問題となっている。しかし NAFLD の疫学的実態およびその自然史については未だ十分明らかになっておらず、疾病対策の構築に必要な疫学的資料は乏しい。

2. 研究の目的

本研究では、全国の健保組合加入者のビッグデータ (レセプト&健診データ) を解析し、一般集団における性年代・飲酒量別にみた脂肪肝診断例の疫学的実態 (有病率・罹患率) 肝線維化指標である FIB4index の頻度分布、および脂肪肝の自然史を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

日本医療データセンター (JMDC) が保有する、2012 年 4 月から 2018 年 3 月 (6 年間) の健康保険組合加入者 6,492,526 人 (実人数) のうち、健診データ (FIB4-index 算出可能な血液検査結果を含む) を有する 808,462 人 (実人数) を抽出した。レセプトデータ解析にもとづき、HBV 関連肝疾患もしくは HCV 関連肝疾患と判定された加入者 6,557 人を除外し、調査期間中最古健診年度に飲酒歴情報を有する加入者 685,993 人を解析対象とした。

(ア) 脂肪肝有病率

レセプト傷病名「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎 nonalcoholic steatohepatitis: NASH」(疑い除く) を有する場合を「脂肪肝あり」と定義した。調査期間中最古の健診受診年度における健診&レセプトデータの解析によって、脂肪肝有病率を性年代別・飲酒量 3 区分 (多量飲酒・中量飲酒・非飲酒) 別に算出した。なお、飲酒量区分は非飲酒: エタノール換算で男性 30g/日、女性 20g/日未満、中量飲酒: 男性 30-60g/日、女性 20-40g/日未満、多量飲酒: 男性 60g/日、女性 40g/日以上とし、健診時の問診情報から判別した。

(イ) 脂肪肝罹患率

調査期間中最古健診月以前のレセプトデータに「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」傷病名を有する 12,056 人を除いた 673,937 人を解析対象とした。最古健診月から観察を開始し、調査対象期間中加入者情報がある限りの年月を観察期間とした。観察期間中に初めてレセプト傷病名に「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」があったものを「新規脂肪肝」と定義し、脂肪肝罹患率を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した。

(ウ) FIB4-index の分布

肝線維化指標である FIB4-index 値の分布および各値における年代別割合を算出した。

(エ) 脂肪肝の肝病態推移予測

NAFLD 肝病態 (脂肪肝、慢性肝炎、肝硬変、肝癌) について各病態間の 1 年推移確率を推計し、マルコフモデルによる肝病態予測推移 (肝病態別累積罹患率) を算出した。

(オ) NASH 新規患者の診断前肝生検実施割合把握

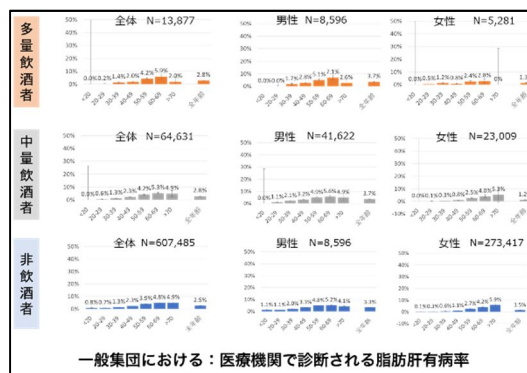
NASH の確定診断のためには肝生検による肝組織診断がゴールドスタンダードであるが、実臨床において NASH 診断のために肝生検が実施されている割合についてはこれまで十分把握されていないことから、レセプトデータ解析を行った。2013 年 4 月~2018 年 3 月にレセプト傷病情報「NASH」を有する患者について、期間内で NASH の傷病情報のある最古受診日より過去 12 か月間遡り、NASH の傷病情報がない患者を NASH 新規診断患者と定義した。NASH 新規診断月より過去 3 か月以内に肝生検の診療行為情報を有する割合を調査した。

4. 研究成果

(ア) 脂肪肝有病率

非飲酒者、中量飲酒者、多量飲酒者別脂肪肝有病率 (レセプト傷病名により脂肪肝を定義) はそれぞれ、2.5% (95%CI; 2.5-2.6)、2.8% (2.6-2.9)、2.8% (2.5-3.1) であり、飲酒量区分別に脂肪肝有病率の違いは認められなかった。男女別では男性、年代別では 60 代の脂肪肝有病率が高い傾向があった。

一般に、健診受診集団における脂肪肝



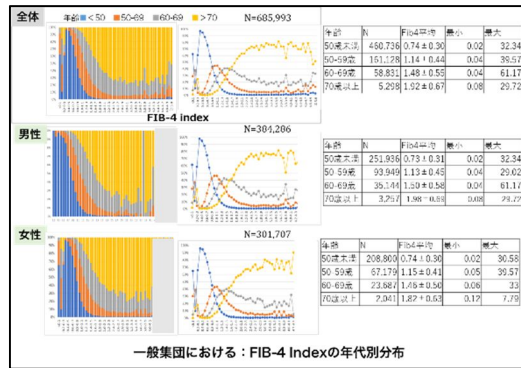
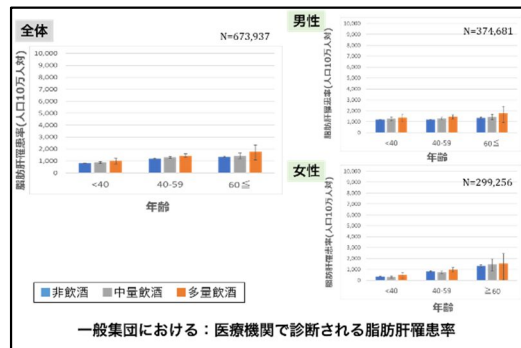
有病率は20-30%程度とされているが、本研究の結果から、医療機関にかかっているのはその1割程度であることが示唆された。

(イ) 脂肪肝罹患率

脂肪肝罹患率は、非飲酒者では1,070/10万人年(95%信頼区間:1,054-1,086) 中量飲酒者では1,193/10万人年(95%信頼区間:1,141-1,247) 多量飲酒者では1,366/10万人年(95%信頼区間:1,246-1,495)であった。

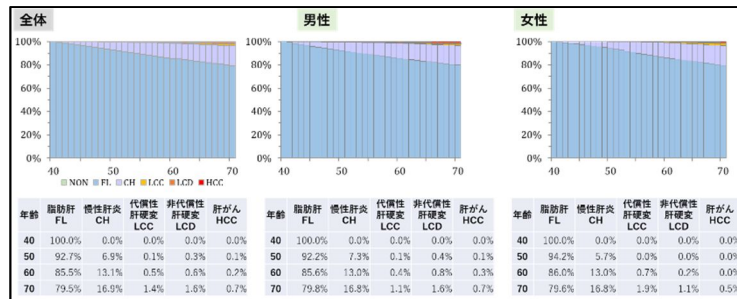
(ウ) FIB4-index の分布

健康保険組合加入者685,993人の健診データより、FIB4-index 年代別分布を算出した結果、50歳未満(N=460,736)のFIB4-index 平均値±SDは0.74±0.30(Min-Max 0.02-32.34) 50代(N=161,128)では1.14±0.44(0.04-39.57) 60代(N=58,831)では1.48±0.55(0.04-61.17) 70代以上(N=5,298)では1.92±0.67(0.08-29.2)であった。一般集団におけるFIB4 indexが、年齢によって大きく異なっている実態が明らかとなった。FIB4-indexを肝線維化指標として用いる場合には年齢を考慮した基準を用いる必要がある。



(エ) 脂肪肝の肝病態推移予測

マルコフモデルを用いた肝病態推移予測の結果、40歳(非飲酒者)『脂肪肝』を起点とし30年間追跡した場合、70歳時点で代償性肝硬変有病率は1.4%、非代償性肝硬変有病率は1.6%、肝がん有病率は0.7%となった。



(オ) NASH 新規患者の診断前肝生検実施割合把握

レセプトデータ解析によって、NASH の新規診断患者と判定された対象者は2,224人であった。NASH 新規診断前の3か月間に肝生検が実施されていたのはそのうちの6.9%にとどまっていた。NASH に対する治療薬開発研究は急速に進んでおり、今後NASH患者の肝線維症評価の必要性が高まることが予想されることから、肝生検に代わる簡便かつ非侵襲的な肝線維化評価法の開発と普及が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 杉山文 栗栖あけみ 熊田卓 田中純子	4. 巻 63
2. 論文標題 大規模レセプトデータ解析によるNASH診断前生検実施割合の実態把握	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 肝臓	6. 最初と最後の頁 211-213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 杉山文 栗栖あけみ 秋田智之 腰山誠 原川貴之 佐古通 田中純子
2. 発表標題 Population-basedビッグデータ解析によるNAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）の疫学的実態
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aya SUGIYAMA, Akemi KURISU, Junko TANAKA.
2. 発表標題 Liver biopsy implementation rate for diagnosis of NASH in Japan - analysis for big data of health insurance claims-
3. 学会等名 the Japan Society of Hepatology (JSH) International Liver Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田中 純子  (Tanaka Junko)  (70155266)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授    (15401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	秋田 智之  (Akita Tomoyuki)  (80609925)	広島大学・医系科学研究科(医)・講師    (15401)	
研究分担者	大久 真幸  (Ohisa Masayuki)  (20727250)	広島大学・医系科学研究科(医)・研究員    (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関