

3-5) ワクチン接種費用（出生 100 万人あたり）

①全妊婦に HBsAg 検査

100 万人×880 円×100% 880,000,000 円

②陽性者に HBeAg 検査

2,635 人×2,069 円×100% 5,451,815 円

③HBe 陽性者 プロトコール 1

877 人×36,815 円×98% 31,641,020 円

④HBe 陰性者 プロトコール 2

1,758 人×25,495 円×98% 43,923,806 円

⑤HBsAg 陰性母の児へのワクチン接種

997,365 人×13,403 円×95% 12,699,298,940 円 初診+再診 2

997,365 人×18,475 円×95% 17,505,002,456 円 すべて初診

997,365 人×15,734 円×95% 14,907,913,865 円 すべて初診（加算除く）

3-6) ワクチン接種に伴う生産性損失

ワクチン接種に関わる母の付き添いに伴う生産性損失を計算。平成 23 年の厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会の検討においては接種付き添いに伴う生産性損失を一回の接種につき半日とした。従って、今回もそれに従う。

平成 24 年の賃金構造基本統計調査による女性の平均月額賃金 233,000 円を基に、接種時の付添に 0.5 日を費やすと仮定して計算すると一人接種一回あたりの生産性損失は $233,000 \div 60 = 3,883$ （円）。男女合計平均 298,000 円の場合は $298,000 \div 60 = 4,967$ （円）。

よって、

女性平均を適用すると

$997,365 \text{ 人} \times 3,883 \text{ 円} \times 3 \text{ 回} \times 95\% = 11,037,389,641 \text{ 円}$

男女平均を使用すると

$997,365 \text{ 人} \times 4,967 \text{ 円} \times 3 \text{ 回} \times 95\% = 14,118,649,072 \text{ 円}$

になる。

* 時間割引については考慮していない。

* 賃金センサスを最新のものを用いた。

* 日割りは一か月 30 日とした。

3-7) 母子感染予防対策に伴う生産性損失

プロトコール1は通院5回、プロトコール2は通院4回

プロトコール1

女性平均を使用： $877 \text{ 人} \times 3,883 \text{ 円} \times 5 \text{ 回} \times 98\% = 16,686,416 \text{ 円}$

男女平均を使用： $877 \text{ 人} \times 4,967 \text{ 円} \times 5 \text{ 回} \times 98\% = 21,344,689 \text{ 円}$

プロトコール2

女性平均を使用： $1,758 \text{ 人} \times 3,883 \text{ 円} \times 4 \text{ 回} \times 98\% = 26,759,151 \text{ 円}$

男女平均を使用： $1,758 \text{ 人} \times 4,967 \text{ 円} \times 4 \text{ 回} \times 98\% = 34,229,385 \text{ 円}$

4. 水平感染率に関する推定

◇ B型肝炎の水平感染率（年齢階級別、一年間）

1-4 歳	0.0016%	30-34 歳	0.0158%	60-64 歳	0.0036%
5-9 歳	0.0007%	35-39 歳	0.0109%	65-69 歳	0.0027%
10-14 歳	0.0013%	40-44 歳	0.0082%	70-74 歳	0.0019%
15-19 歳	0.0029%	45-49 歳	0.0084%	75-79 歳	0.0012%
20-24 歳	0.0127%	50-54 歳	0.0070%	80 歳以上	0.0014%
25-29 歳	0.0186%	55-59 歳	0.0074%	全体	0.0069%

◇ 急性肝炎の年間発生件数は、2250 名（2100～2400）

◇ 不顕性感染の割合は 75%（70-80%）である。1-4 歳は 90%

4-1) 感染者数の推定

顕性感染者数（急性肝炎患者数）+不顕性感染者数

4-1-1) 急性肝炎患者

・ Akahito Sako, Hideo Yasunaga, Hiromasa Horiguchi, Hideki Hashimoto, Naohiko Masaki and Shinya Matsuda. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. *Hepatology Research* 2011; 41: 39-45

2007 年、2008 年の DPC データベースを用いて急性肝炎を同定した。データベース参加病院の病床と全国の急性期病床の割合から、年間 2100-2400（実際のデータは 2175-2391）名が急性肝炎で入院すると推定された。平均年齢は 40 歳、男性が 76%。また 6%が劇症化した。

・ 伊藤清頭. 臨床症例の集計と解析. 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）「B 型肝炎ジェノタイプ A 型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究」・平成 21-23 年度総合研究報告書 299-304. 2012

研究班で収集した B 型急性肝炎症例と感染症法による届出を比較すると、届出率は 2007 年で 6.6%、2008 年で 5.8%、2009 年で 6.3%であった。実際の届出数 194（2007）、175（2008）、217（2009）から逆算すると、それぞれ 2939、3017、3172 と推定される。

年間の B 型急性肝炎患者数は 2176～3172 名と幅があるが、Sako 論文では急性期病床のカバー率が 34-38%、500 床以上では 50-60%以上と高いため、こちらを採用する。

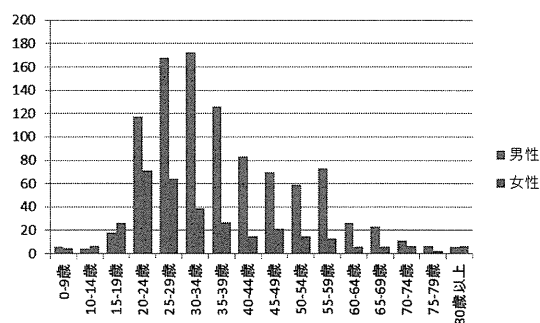
急性肝炎の年間発生件数は、2250 名（2100～2400）

年齢階級別の推定

- ・岡部信彦, 多田有希. B型肝炎の発生動向. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研究報告書・平成 19-21 年度総合研究報告書: 48-55, 2010

感染症法に基づく感染症発生動向調査によって得られた B 型肝炎発生状況(2003-2008)の 1300 例について分析したもので、届出の割合はかなり低いものの、発症者の性年齢階級の症例数が把握できる。先に推定した 2250 名を按分した。

	按分			
	男性	女性	男性	女性
0-9歳	6	5	10	9
10-14歳	4	7	7	12
15-19歳	18	26	31	45
20-24歳	117	71	203	123
25-29歳	168	64	291	111
30-34歳	172	39	298	68
35-39歳	126	27	218	47
40-44歳	83	15	144	26
45-49歳	70	21	121	36
50-54歳	59	15	102	26
55-59歳	73	13	126	23
60-64歳	26	6	45	10
65-69歳	23	6	40	10
70-74歳	11	7	19	12
75-79歳	7	2	12	3
80歳以上	6	7	10	12
	969	331	1677	573



4-1-2) 不顕感染

- ・ B型肝炎ワクチン作業チーム報告書、予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 . 2011

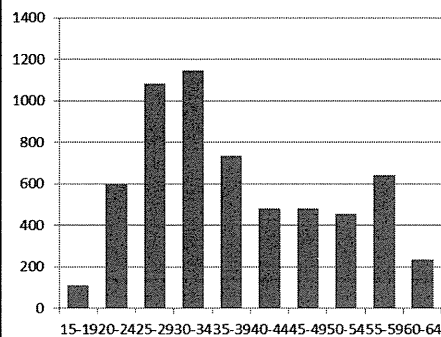
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000016rr1.pdf>

70~80%が不顕感染

- ・ 田中英夫、日本国内の HBV 不顕性感染者数の推計. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」、平成 23 年度総合・分担研究報告書 160-166

大阪府献血者コホートによる推定では、2005 年の 16 歳から 64 歳までの不顕性感染者は 5970 名であった (1541-11042 名)。

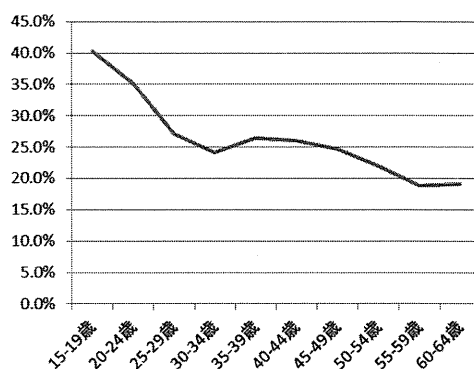
	推定値
15-19	113
20-24	601
25-29	1082
30-34	1145
35-39	735
40-44	482
45-49	482
50-54	454
55-59	642
60-64	234
	5970



15-64歳の不顕性感染は5970名。年齢分布は感染症発生動向調査結果（岡部）とほぼ同様で高齢者では少ない。従って感染者数は、急性肝炎 2250名（2100～2400）+15歳以上の不顕性感染 6000名＝8250名（8100-8400）と推定された（15歳未満、65歳以上の不顕性感染を除く）。

推定値から見た顕性感染と不顕性感染の割合

	顕性	不顕性	割合
15-19歳	76	113	40.3%
20-24歳	325	601	35.1%
25-29歳	402	1082	27.1%
30-34歳	365	1145	24.2%
35-39歳	265	735	26.5%
40-44歳	170	482	26.0%
45-49歳	158	482	24.6%
50-54歳	128	454	22.0%
55-59歳	149	642	18.8%
60-64歳	55	234	19.1%
	2093	5970	26.0%



顕性感染 2250名（26%）、不顕性感染 6000名（74%）

乳幼児の水平感染においては不顕性感染の割合が他の年齢に比べて高いといわれている。

- Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. Int J Epidemiol. 2005;34(6):1329-39.

1-4歳では不顕性感染が90%としている。

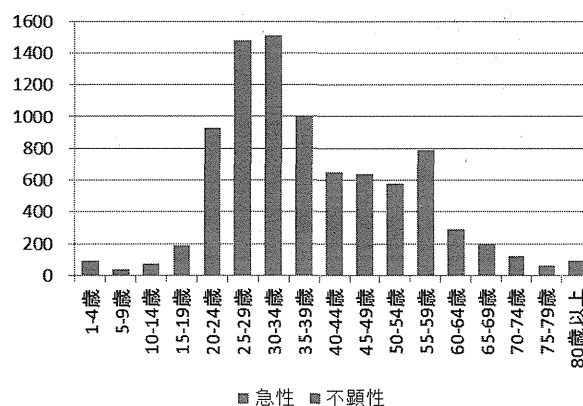
不顕性感染の割合は75%（70-80%）である。1-4歳は90%

4-2) 年齢階級別年間感染率

4-2-1) 患者数(分子)の推定

1-14歳、65歳以上の不顕性感染については、急性肝炎患者数の推定値をもとに、不顕性感染の割合が1-4歳で90%、他は75%として推定した。

	急性	不顕性	計
1-4歳	9	81	90
5-9歳	10	30	40
10-14歳	19	57	76
15-19歳	76	113	189
20-24歳	325	601	926
25-29歳	402	1082	1484
30-34歳	365	1145	1510
35-39歳	265	735	1000
40-44歳	170	482	652
45-49歳	158	482	640
50-54歳	128	454	582
55-59歳	149	642	791
60-64歳	55	234	289
65-69歳	50	151	201
70-74歳	31	93	125
75-79歳	16	47	62
80歳以上	23	68	90
	2250	6496	8746



顕性感染 2250名(25.7%)、不顕性感染 6500名(74.3%) 計 8800名
 下限-上限 (2100-2400名) (6063-6930名) (8163-9330名)

感染数の推定区間について、急性肝炎患者数の推計(Sako)をもとに同様の計算を行い上限、下限とした。小児期、未成年期については「5.HBV病態間の移行確率について(水平感染から1年間)」で述べるが、不確定な部分が多い。

4-2-2) 感染の危険がある人口（分母）の推定

総人口数－既感染者数

- ・総人口

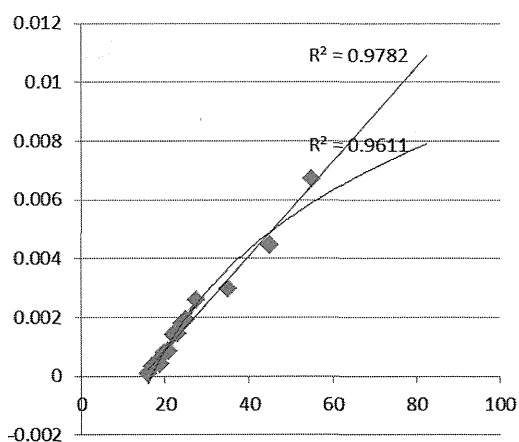
急性肝炎は2007-2008年、不顕性感染は2005年の推定値ゆえ、用いる人口は2006年（平成18年10月1日総人口）とする。

- ・既感染者数

初回感染者のHBsAg陽性率（2006.10～2007.9）より年齢階級別陽性率を推定し、感染者推定数（130-150万人で按分）した。（日本肝臓学会編．慢性肝炎の治療ガイド．文光堂2008）

- ・Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, Tanaka T, Yamaguchi K, Tanaka T, Ishikawa Y, Minegishi K, Gotanda Y, Yugi H, Uchida S, Satake M, Mizoguchi H, Tadokoro K. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. "Transfus Med. 2009 Aug;19(4):172-9.

年齢	実数(Yoshikawa 2009)	予測値
16	9.84801E-05	0.0002221
17	0.000341565	0.0003831
18	0.000435324	0.0005441
19	0.000391543	0.0007051
20	0.000797707	0.0008661
21	0.000859946	0.0010271
22	0.00140314	0.0011881
23	0.001453488	0.0013491
24	0.00179041	0.00151
25	0.001926287	0.001671
27.5	0.002577677	0.0020735
32.5		0.0028784
35	0.002956846	0.0032809
37.5		0.0036834
42.5		0.0044883
45	0.004452609	0.0048908
47.5		0.0052933
52.5		0.0060982
55	0.006726661	0.0065007
57.5		0.0069031
62.5		0.0077081
67.5		0.008513
72.5		0.009318
77.5		0.0101229
82.5		0.0109278
22.5		0.0012686
17.5		0.0004636



直線のあてはめを採用

$$\text{列 2} = -0.002354 + 0.000161 * \text{列 1}$$

R2 乗 0.978227

自由度調整 R2 乗 0.976412

感染者数については130～150万人といわれており按分した。

推計1 感染者数130万人と仮定

推計2 感染者数140万人と仮定

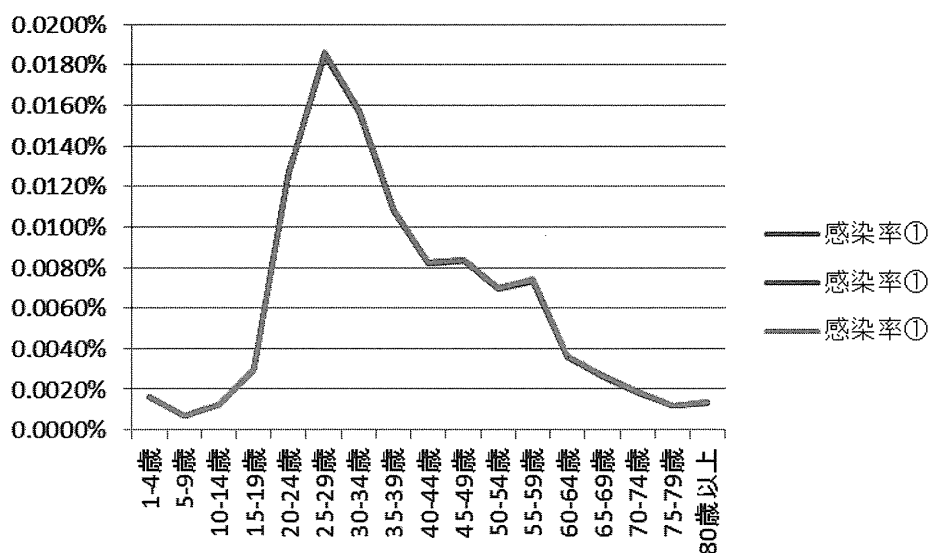
推計3 感染者数150万人と仮定

	キャリア率	H18.10人口	キャリア数	推計1	推計2	推計3
1-4歳		5504000	0	0	0	0
5-9歳		5923000	0	0	0	0
10-14歳		6007000	0	0	0	0
15-19歳	0.046%	6424000	2978	6314	6800	7286
20-24歳	0.127%	7313000	9277	19669	21182	22695
25-29歳	0.207%	8014000	16617	35231	37941	40651
30-34歳	0.288%	9643000	27757	58849	63376	67903
35-39歳	0.368%	9273000	34156	72416	77987	83557
40-44歳	0.449%	7982000	35826	75957	81800	87642
45-49歳	0.529%	7694000	40726	86347	92989	99631
50-54歳	0.610%	8419000	51341	108851	117224	125597
55-59歳	0.690%	10825000	74727	158433	170620	182807
60-64歳	0.771%	8143000	62767	133077	143313	153550
65-69歳	0.851%	7624000	64903	137606	148191	158776
70-74歳	0.932%	6814000	63493	134615	144970	155325
75-79歳	1.012%	5413000	54795	116175	125112	134048
80歳以上	1.093%	6753000	73796	156460	168495	180530
		127768000	613158	1300000	1400000	1500000

推定した既感染者を除外して感染率を推計した。

差はほとんど無い。

	急性	不顕性	計	H18.10人口	①推計1人口を除外	②推計2人口を除外	③推計3人口を除外	感染率①	感染率②	感染率③
1-4歳	9	81	90	5504000	5504000	5504000	5504000	0.0016%	0.0016%	0.0016%
5-9歳	10	30	40	5923000	5923000	5923000	5923000	0.0007%	0.0007%	0.0007%
10-14歳	19	57	76	6007000	6007000	6007000	6007000	0.0013%	0.0013%	0.0013%
15-19歳	76	113	189	6424000	6417686	6417200	6416714	0.0029%	0.0029%	0.0029%
20-24歳	325	601	926	7313000	7293331	7291818	7290305	0.0127%	0.0127%	0.0127%
25-29歳	402	1082	1484	8014000	7978769	7976059	7973349	0.0186%	0.0186%	0.0186%
30-34歳	365	1145	1510	9643000	9584151	9579624	9575097	0.0158%	0.0158%	0.0158%
35-39歳	265	735	1000	9273000	9200584	9195013	9189443	0.0109%	0.0109%	0.0109%
40-44歳	170	482	652	7982000	7906043	7900200	7894358	0.0082%	0.0082%	0.0083%
45-49歳	158	482	640	7694000	7607653	7601011	7594369	0.0084%	0.0084%	0.0084%
50-54歳	128	454	582	8419000	8310149	8301776	8293403	0.0070%	0.0070%	0.0070%
55-59歳	149	642	791	10825000	10666567	10654380	10642193	0.0074%	0.0074%	0.0074%
60-64歳	55	234	289	8143000	8009923	7999687	7989450	0.0036%	0.0036%	0.0036%
65-69歳	50	151	201	7624000	7486394	7475809	7465224	0.0027%	0.0027%	0.0027%
70-74歳	31	93	125	6814000	6679385	6669030	6658675	0.0019%	0.0019%	0.0019%
75-79歳	16	47	62	5413000	5296825	5287888	5278952	0.0012%	0.0012%	0.0012%
80歳以上	23	68	90	6753000	6596540	6584505	6572470	0.0014%	0.0014%	0.0014%
	2250	6496	8746	127768000	126468000	126468000	126368000	0.0069%	0.0069%	0.0069%



感染率②を採用する。

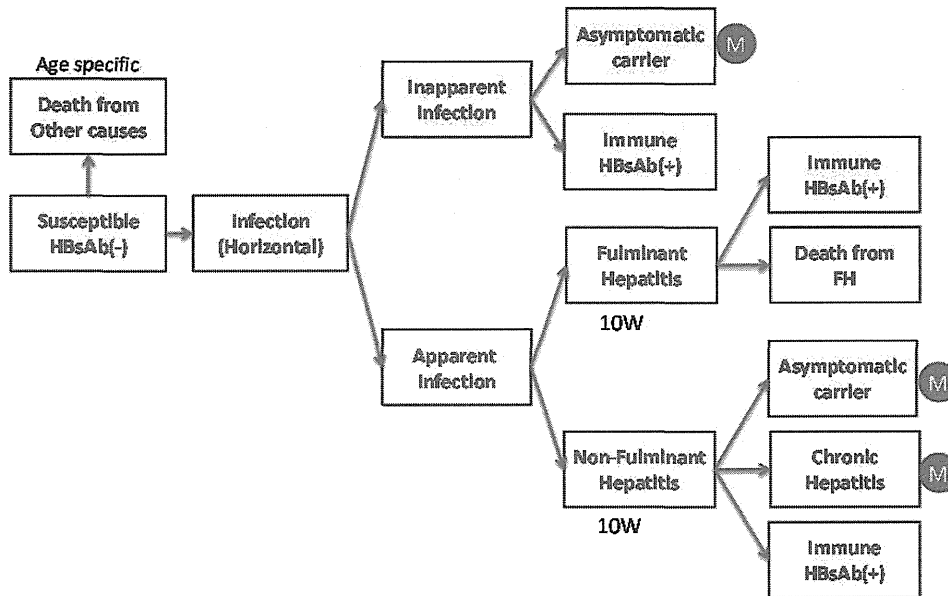
感染率

1-4 歳	0.0016%	30-34 歳	0.0158%	60-64 歳	0.0036%
5-9 歳	0.0007%	35-39 歳	0.0109%	65-69 歳	0.0027%
10-14 歳	0.0013%	40-44 歳	0.0082%	70-74 歳	0.0019%
15-19 歳	0.0029%	45-49 歳	0.0084%	75-79 歳	0.0012%
20-24 歳	0.0127%	50-54 歳	0.0070%	80 歳以上	0.0014%
25-29 歳	0.0186%	55-59 歳	0.0074%	全体	0.0069%

5. HBV 病態間の移行確率について（水平感染から1年間）

◇	免疫なし→ 感染			
	水平感染に関する推定を参照 1)			
		1-4 歳	5 歳以上 2)	
◇	感染 → 顕性感染	10%	25%	
	→ 不顕性感染	90%	75%	
◇	顕性感染 → 非劇症肝炎（急性肝炎）	94.0%	3)	
	→ 劇症肝炎	6.0%		
		1-4 歳	5-39 歳	40 歳以上 4)
◇	非劇症肝炎（急性肝炎） → 無症候性キャリア	27.2%	4.37%	3.94%
	→ 慢性肝炎	2.5%	0.87%	1.31%
	→ 免疫獲得	69.3%	93.79%	93.79%
	→ 死亡	0.96%	0.96%	0.96%
		1-4 歳	5 歳以上 5)	
◇	劇症肝炎 → 無症候性キャリア	14.2%	3.1%	
	→ 免疫獲得	33.0%	44.1%	
	→ 死亡	52.8%	52.8%	
		1-4 歳	5 歳以上 6)	
◇	不顕性感染 → 無症候性キャリア	30%	5.3%	
	→ 免疫獲得	70%	94.7%	

HBVモデル(Horizontal) <1 year



5-1) 免疫なし → 感染

水平感染に関する推定を参照

5-2) 感染 → 顕性・不顕性感染

→ 顕性感染 25% (1-4歳は10%)

→ 不顕性感染 75% (1-4歳は90%)

水平感染に関する推定を参照

5-3) 顕性感染 → 非劇症・劇症

→ 非劇症肝炎(急性肝炎) 94.0%

劇症肝炎 6.0%

• Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005;34(6):1329-39.

急性肝炎 99.4%

劇症肝炎 0.6%

元のデータ

Lee WM. Medical Progress: Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.

Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. JAMA 1995;274:1201-08.

- Akahito Sako, Hideo Yasunaga, Hiromasa Horiguchi, Hideki Hashimoto, Naohiko Masaki and Shinya Matsuda. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. Hepatology Research 2011; 41: 39-45

2007年、2008年のDPCデータベースを用いて急性肝炎を同定した。

	全体	急性肝炎	劇症肝炎
患者数	890名 (100%)	83名 (94.0%)	53名 (6.0%)
死亡数	36名	8名	28名
死亡率	4.04%	0.96%	52.8%

年代が近い本邦のデータを採用

急性肝炎 94.0% (Sako 2011)

劇症肝炎 6.0% (Sako 2011)

5-4) 非劇症肝炎 (急性肝炎) →

5-4-1) 死亡

0.96% Sako 2011

5-4-2) 慢性肝炎、無症候性キャリア

- Sherlock S and Dooley J. Diseases of Liver and Biliary System 10th ed, Blackwell Science, London, 2002

アジアにおいてはジェノタイプBとCが主で、成人への水平感染では慢性化しないが、欧米のジェノタイプAでは約10%が慢性化する

- Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. Hepatology. 2014 Jan;59(1):89-97. doi: 10.1002/hep.26635. Epub 2013 Nov 20.

38施設のB型急性肝炎212例 (HIV感染を除く) 中、107例 (50.5%) がジェノタイプ

Aであった。6か月以上のHBsAg持続陽性を指標とした慢性率を見ると、タイプA25例(23.4%)、非タイプAでは9例(7.6%)であった。なお6-12か月の間に陰性化する症例も多く、12か月以上ではタイプA7.5%、非タイプA1.0%であった。このなかには核酸アナログ製剤予防投与が含まれており、タイプAの慢性化率は従来通り10%と考えられる。非タイプAについては1.5%とする。

- Tamada Y, Yatsushashi H, ? Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut. 2012 May;61(5):765-73.

NHO研究では、都会では2003-2008年で50%、2009年で56.3%、地方ではそれぞれ33.1%、34.4%、全体で39.4%、41.7%。

成人の初感染の45% (40-50%) がタイプA

初感染の慢性化率は、タイプA10%、非タイプA1.5%

ジェノタイプを考慮すると、初感染の慢性化率 5.3% (4.9-5.8%)

- Harris A 2001、Fendrick AM 1999、Tison L 2007等多くの研究が引用。
 (• Redeker AG. Viral hepatitis: clinical aspects. Am J Med Sci. 1975 Jul-Aug;270(1):9-16. 1-5年の追跡で、免疫獲得89.9%、慢性肝炎9.9% (AC6.9%、CAH3%) • Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. Pediatr Infect Dis J. 1993 May;12(5):433-7. • Pearce N, Milne A, Moyes C. Hepatitis B virus: the importance of age at infection. NZ Med J. 1988 Nov 23;101(858):788-90. • McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis. 1985 Apr;151(4):599-603. エスキモーの追跡、4-5年)

	0-19歳	20-39歳	40歳以上
Recovery from infection	7%-90%	94%	96%
Chronic carrier infection	8%-90%	5%	3%
Chronic active hepatitis	2%-3%	1%	1%

- Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. Int J Epidemiol. 2005;34(6):1329-39.

		early (1-4 歳)	late (5 歳以上)
No fulminant	chronic	30%	6%
	Resolved	70%	94%

- 若年層は 0-19 歳と幅があるため 1-4 歳、5-19 歳に分け、5-19 は成人のデータをあてはめた。
- 成人の慢性化率（無症候性キャリア、慢性肝炎）は 5.3%とし、無症候性キャリア、慢性肝炎については先行研究データ（Harris A 2001、Fendrick AM 1999、Tison L 2007 等）で按分した。
- 死亡率は全年齢で 0.96%とした（Sako 2011）
- 1-4 歳については Goldstein を当てはめた。

		1-4 歳	5-39 歳	40 歳以
非劇症肝炎（急性肝炎）	→ 無症候性キャリア	27.2%	4.37%	3.94%
	→ 慢性肝炎	2.5%	0.87%	1.31%
	→ 免疫獲得	69.3%	93.79%	93.79%
	→ 死亡	0.96%	0.96%	0.96%
	計	100%	100%	100%

5-5) 劇症肝炎 →

		1-4 歳	5 歳以上
劇症肝炎	→ 無症候性キャリア	14.2%	3.1%
	→ 免疫獲得	33.0%	44.1%
	→ 死亡	52.8%	52.8%

- Yasuhiro Miyake, Yoshiaki Iwasaki, Akinobu Takaki, Shin-ichi Fujioka, Kouichi Takaguchi, Hiroshi Ikeda, Haruhiko Kobashi, Kohsaku Sakaguchi and Yasushi Shiratori. Lamivudine Treatment Improves the Prognosis of Fulminant Hepatitis B. Inter Med 47: 1293-1299, 2008

37名の劇症肝炎にラミブジン投与、非投与の比較を行った（1990-2006、岡山大と関連病院）。移植を行った4名を除く33名（ラミブジン群10名、非ラミブジン群23名）が対象。20名（61%）が死亡。

死亡率は、直近で規模が大きい研究である Sako 2011 を採用した。

- G G Karvountzis, A G Redeker, R L Peters. Long term follow-up studies of patients surviving fluminant viral hepatitis. Gastroenterology (impact factor: 11.68). 12/1974; 67(5):870-7.
- Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology. 1987 Jun;92(6):1844-50.

Death from hepatitis	70%
Recovery and/or immunity	6%
Chronic infection	24%

Harris A 2001、Fendrick AM 1999、Tison L 2007 等多くの研究が引用。

- Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. Int J Epidemiol. 2005;34(6):1329-39.

		early (1-4 歳)	late (5 歳以上)
fulminant	chronic	9%	2%
	Resolved	21%	28%
	Death	70%	70%

二つの異なるデータがあるが、後者（Goldstein）を採用した。前者（Karvountzis）にはキャリアからの発症が混在している可能性が高く、今回の焦点である初感染を反映しているのは後者（Goldstein）と考えられた（エキスパートオピニオン）。死亡率は我が国のもの（Sako）を用い、残りを按分した。

	推定 1	推定 2	
		early (1-4 歳)	late (5 歳以上)
無症候性キャリア	37.8%	14.2%	3.1%
免疫獲得	9.4%	33.0%	44.1%
死亡	52.8%	52.8%	52.8%
計	100%	100%	100%

5-6) 不顕性感染 →

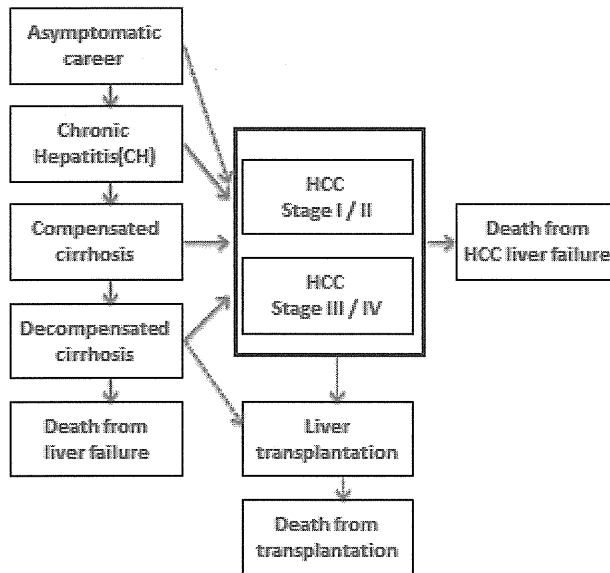
顕性感染と同等と考える。ただし死亡、慢性肝炎（活動性）はないとして按分を行った。

		1-4 歳	5-39 歳	40 歳以上
不顕性感染	→ 無症候性キャリア	30%	5.3%	5.3%
	→ 免疫獲得	70%	94.7%	94.7%
	計	100%	100%	100%

6. HBV 病態間の移行確率について（1年目のモデル以降）

◇ 無症候性キャリア				
		1-19 歳	20-39 歳	40 歳以上
無症候性キャリア	→ 無症候性キャリア	97.83%	97.57%	96.85%
	→ 慢性活動性肝炎	0.12%	0.23%	0.54%
	→ 肝細胞がん	0.05%	0.2%	0.61%
	→ 免疫獲得	2%	2%	2%
	計	100%	100%	100%
◇ 慢性肝炎				
慢性肝炎	→ 慢性肝炎	97.17%		
	→ 代償性肝硬変	2.0%		
	→ 肝細胞がん	0.55%		
	→ 死亡	0.28%		
	計	100%		
◇ 代償性肝硬変				
代償性肝硬変	→ 代償性肝硬変	91.1%		
	→ 非代償性肝硬変	3.9%		
	→ 肝細胞がん	1.5%		
	→ 死亡	3.5%		
	計	100%		
◇ 非代償性肝硬変				
非代償性肝硬変	→ 非代償性肝硬変	72.8%		
	→ 肝細胞がん	5.0%		
	→ 死亡	22.2%		
	計	100%		
◇ 肝細胞がん				
肝細胞がん	→ 肝細胞がん	87.4%		
	→ 死亡	12.6%		
	計	100%		

HBVモデル (common) Markov (one year)



6-1) 無症候性キャリア

	1-19 歳	20-39 歳	40 歳以上
無症候性キャリア → 無症候性キャリア	97.83%	97.57%	96.85%
→ 慢性活動性肝炎	0.12%	0.23%	0.54%
→ 肝細胞がん	0.05%	0.2%	0.61%
→ 免疫獲得	2%	2%	2%
計	100%	100%	100%

Harris のデータを採用した。

- Harris A, Yong K, Kermode M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. Aust N Z J Public Health. 2001 Jun;25(3):222-9.

	1-19 歳	20-39 歳	40 歳以上
無症候性キャリア → 無症候性キャリア	97.83%	97.57%	96.85%
→ 慢性活動性肝炎	0.12%	0.23%	0.54%
→ 肝細胞がん	0.05%	0.2%	0.61%
→ 免疫獲得	2%	2%	2%

Harris は以下の参考文献に専門家意見を加えている。

- Fendrick AM, Lee JH, LaBarge C, Glick HA. Clinical and economic impact of a combination Haemophilus influenzae and Hepatitis B vaccine: estimating cost-effectiveness using decision analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153(2):126-36.

	1-19 歳	20-39 歳	40 歳以上
無症候性キャリア → 無症候性キャリア	97.83%	97.57%	96.85%
→ 慢性活動性肝炎	1.2%	2.3%	5.4%
→ 肝硬変	0.7%	1.2%	5.3%
→ 肝細胞がん	0.5%	2.0%	6.1%

- Krahn M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis. Med Decis Making. 1993;13(1):4-20.

無症候性キャリア → 慢性活動性肝炎	0%~0.35%
→ 肝硬変	0%~0.45%
→ 肝細胞がん	0%~2.5%

- Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, Su J, Sun CA, Liaw YF, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. Gastroenterology. 2010 May;138(5):1747-54. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.042. Epub 2010 Jan 28.

HBsAg 陽性の台湾人コホート 肝細胞がんの年間死亡確率 0.06%、肝関連死 0.04%

- McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. Arch Intern Med. 1990 May;150(5):1051-4.

HBsAg 陽性のアラスカ先住民 1400 名（男性 824、女性 576）を追跡調査した。肝細胞がんの年間罹患率は、男性 0.39% 女性 0.06% であった。活動性慢性肝炎は 0.19%、0.16%、肝硬変は 0.11%、0.10% であった。男女比から全体では、肝細胞がん 0.25%、慢性肝炎 0.18%

- McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759–68.

無症候性キャリア → 肝細胞がん 0.19%

- Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432–8.

北米で無症候性キャリア 1069 名を追跡した。平均年齢 39 歳、男性 65%、アジア系 71%
肝細胞がんの年間発生率は 0.47% (男性 0.65%)、

- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003;23:47–58. 自然史のレビュー文献

無症候性キャリア → 肝細胞がん 0.1%

- Hung HF, Chen TH. Probabilistic cost-effectiveness analysis of the long-term effect of universal hepatitis B vaccination: an experience from Taiwan with high hepatitis B virus infection and Hepatitis B e Antigen positive prevalence. *Vaccine.* 2009;27(48):6770-6.

無症候性キャリア → 慢性活動性肝炎 0.31%
→ 肝硬変 0.1%
→ 肝細胞がん 0.21%
→ 免疫獲得 0.61%
→ 死亡 0.5%

- Hutton DW, Tan D, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific Islander adults for hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2007;147(7):460-9.

無症候性キャリア → 慢性肝炎 1%
→ 肝細胞がん 0.34%