

厚生労働科学研究費補助金  
がん対策推進総合研究事業  
がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究  
平成 26 年度 研究報告書

肝炎・肝癌患者の病態推移に関する数理モデル構築の試み

研究分担者 田中 純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授

研究協力者 秋田 智之 同 疫学・疾病制御学 助教  
相方 浩 同 消化器・代謝内科学 講師  
大久 真幸 同 疫学・疾病制御学 助教  
片山 恵子 同 疫学・疾病制御学 講師

研究要旨

本研究班の目的は、肝炎ウイルス検査等の行政施策について、数理疫学的手法による効果測定や数値目標の設定である。本年度は、肝炎ウイルス検査普及等の肝癌罹患率減少効果、肝癌死亡率減少効果を推定するために必要となる、肝疾患患者の自然史（病態推移）についての数理モデルの構築、および必要な疫学資料の収集を行った。

収集した疫学資料は、母集団に関するパラメータ（人口、肝炎ウイルスキャリア率（HCV、HBV）、肝疾患関連患者数）、肝炎の自然史に関するパラメータ（HCV、HBV のキャリアの各病態間の推移確率）、肝炎ウイルス検査に関するパラメータ（肝炎ウイルス検査受検率、および検査受検後の医療機関受診率）、治療に関するパラメータ（HCV キャリアへの治療後の SVR 率および HCV RNA 消失後の肝発癌率）、ウイルス性以外の肝疾患に関するパラメータ（アルコール性肝疾患の患者数）であった。

数理モデルの構築では、1) 肝疾患を肝癌罹患までの病態のモデル（HCV キャリア、HBV キャリア、ウイルス性以外の肝疾患患者）、2) 肝癌罹患後のステージ・肝障害度のモデル、3) 肝癌による死亡・生存の判定の 3 つのパートに分けて、臨床、病因論に基づいた肝病態の決定、パスの決定、確率過程モデル、統計モデルを設定した。

また、数理モデルの一部である肝癌腫瘍サイズに関して、文献調査により得られた臨床データを用いて、数理モデル（指数的成長曲線）に基づく、腫瘍サイズのモデル式を推定した。

来年度も引き続き、疫学資料の収集、数理モデルの構築と改変を行うことにより、肝炎ウイルス検査受検勧奨等による介入効果の測定推定が可能であると考えられた。

A. 研究目的

日本では、毎年 3 万人超が肝癌により死亡している。2007 年における肝癌死亡の病因は、C 型肝炎ウイルスの持続感染に起因するものが 65%、B 型肝炎ウイルスの持続感染に起因するものが 15%、非 B 非 C によるものが 20%と推定されている（日本肝癌研究会）。肝臓は沈黙の臓器と言われ、肝炎ウイルスの持続感染者では自覚症状のないまま病態が進行する。その一方で、肝炎ウイルス検査により肝炎ウイルスの持続感染の発見ができた場合は、DAA（direct-acting antiviral：特異的抗ウイルス薬）、核酸アナログ製剤等により、肝癌罹患を予防または遅らせることができる。

肝炎・肝癌対策の公衆衛生学的施策の効果推定、がん対策の目標設定、費用対効果分析等の面において、肝炎ウイルス検査の普及による肝癌罹患、肝癌死亡率減少を推定（シミュレート）することは、重要な課題であるといえる。本年度の分担研究において、この肝炎・肝癌対策の介入シミュレーションを実行する際に必要となる、疫学資料の収集および肝炎・肝癌の病因論に基づいた数理モデルの開発を目的とした。

B. 研究方法

本研究では、以下の方法により肝疾患（肝炎・肝癌）の病態推移を表す数理モデルの構築と、肝炎ウイルス検査受検勧奨等を想定した介入シミュレーションのパラメータとして用いたための疫学資料

(人口、肝炎ウイルス持続感染率、治療成績など)の収集を行った。

1) 肝炎・肝臓についての疫学資料の収集

肝炎・肝臓の病態推移の数理モデルによるシミュレーションのパラメータとして以下の疫学資料を政府統計、厚生省研究班報告書、原著論文等から収集した。

- (1) 母集団に関するパラメータ (人口、年齢階級別 HCV キャリア率・HBV キャリア率、肝疾患関連患者数)
- (2) 自然史に関するパラメータ (HBV キャリア・HCV キャリアの肝病態間の推移確率)
- (3) 肝臓のステージ、肝障害度に関するパラメータ
- (4) 肝炎ウイルス検査に関するパラメータ (肝炎ウイルス検査受検率、肝炎ウイルス検査後の医療機関受療率)
- (5) 治療に関するパラメータ
- (6) 非ウイルス性肝疾患に関するパラメータ

2) 肝疾患の数理モデルの全体像

病因論に基づく肝疾患 (肝炎・肝臓) の数理モデルの構築を行うために、以下の3つのパートに分割し、それぞれの臨床的意義および数理疫学的意義からモデルの詳細について検討した。

- (1) 肝炎ウイルス感染または非ウイルス性肝疾患罹患から肝臓罹患までの肝病態推移のモデル
- (2) 肝臓罹患後のステージや肝障害度のモデル
- (3) 肝臓ステージや肝障害の状態からの生存・死亡の予測のモデル

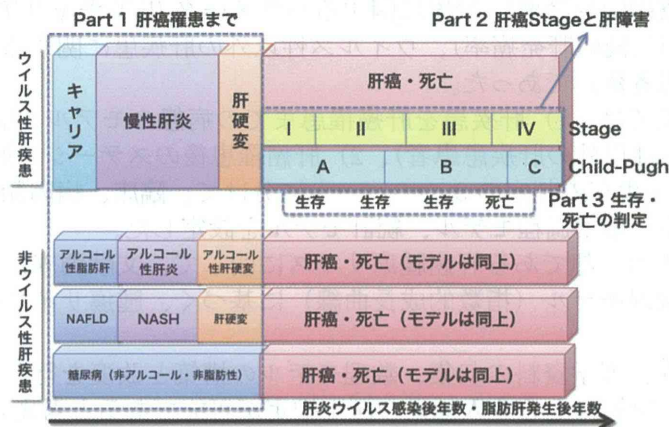


図 1. 肝病態推移の数理モデルの全体像

3) 肝臓腫瘍サイズの数理モデルの構築

2) の肝疾患推移モデルの全体像のうち、(2) の肝臓腫瘍サイズの推移 (成長曲線) について、以下の方法により、文献調査により得られた臨床資料を用いて、数理的詳細を補い、実際の肝炎・肝臓対策の介入シミュレーションに用いるための、理論式を算出した。

初めに、腫瘍サイズと大きく関係している腫瘍の倍加時間 (doubling time) に関する文献を収集するため、文献データベース (PubMed、医中誌) によるキーワード検索を行った。PubMed、医中誌において HCC、doubling time で検索した結果、それぞれ 83 文献、32 文献がヒットした。このうち、各症例の詳細が記載されて、症例数が多かった (34 例) 以下の論文に掲載されていた個別データを推定に用いた。

[文献] Nakajima T, et al. Simple tumor profile chart based on cell kinetic parameters and histologic grade is useful for estimating the natural growth rate of hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol.* 2002; 33(1):92-9.

上記の文献から各症例の性別、年齢、倍加時間 (doubling time)、2 時点における腫瘍サイズ、2 時点間の時間間隔を抽出した。

腫瘍サイズの成長曲線の推定のために以下の2条件を仮定した:  $t$  日目における腫瘍サイズを  $S(t)$

とおいたとき、

①  $S(0) = 1.0$

②  $S(t) = S(0)e^{ct} (t \geq 0)$

仮定①、②のもとで、以下の方法で腫瘍サイズの変化を記述するための散布図（ $x$  軸に腫瘍発生後日数、 $y$  軸に腫瘍サイズ）を作成した。

1. 各個体  $i$  ( $i=1,2,\dots, 34$ ) の 2 時点における腫瘍サイズ、およびその時間間隔をそれぞれ  $S_i(t_i)$ ,  $S_i(t_i+\Delta t_i)$ ,  $\Delta t_i$  とおく。
2. 仮定①、②より、 $S_i(t_i) = e^{ct_i}$ ,  $S_i(t_i+\Delta t_i) = e^{c(t_i+\Delta t_i)}$  であるので、 $c = \{S_i(t_i+\Delta t_i) - S_i(t_i)\} / \Delta t_i$ ,  $t_i = \{\log S_i(t_i)\} / c$  となる。この式に基づき、各  $i$  について  $t_i$  を算出する。
3. 散布図に  $i = 1, 2, \dots, 34$  ごとに、 $(t_i, S_i(t_i))$ ,  $(t_i+\Delta t_i, S_i(t_i+\Delta t_i))$  をプロットする。  
上記の散布図に当てはめ直線（単回帰分析）を引くことにより、腫瘍サイズの成長曲線を推定した。

### C. 研究結果

#### 1) 肝炎・肝癌についての疫学資料の収集

表 1-表 5 に収集した疫学資料のリストを示した。母集団に関するパラメータ（表 1）では、人口、肝炎ウイルスキャリア率（HCV、HBV）、肝疾患関連患者数についての資料を収集した。肝炎の自然史に関するパラメータ（表 2）では HCV、HBV のキャリアの病態を無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌に分類したときの各病態間の推移確率についての資料を収集した。肝炎ウイルス検査に関するパラメータ（表 3）では肝炎ウイルス検査受検率、および検査受検後の医療機関受診率についてのパラメータを収集した。治療に関するパラメータ（表 4）では、HCV キャリアへの治療後の SVR 率（sustained virological response、ウイルス学的著効率）および HCV RNA 消失後の肝発癌率についての資料を収集した。しかし、SVR 率についての資料は膨大なため、現在メタアナリシス等による要約を行っているところである。ウイルス性以外の肝疾患に関するパラメータ（表 5）では、アルコール性肝疾患の患者数についての資料を収集した。

表 1. 肝炎肝癌の数理モデルに関する疫学資料（母集団に関するパラメータ）

項目	資料名	値	出典
性・年齢階級別人口	平成 7-22 年国勢調査による性・年齢別確定人口	【別表 1】	平成 7-22 年国勢調査報告 <sup>1)</sup>
性・年齢階級別 HCV キャリア率	1995-2000 年の初回献血者集団における HCV 抗体陽性率	【別表 2】	Tanaka 2004 <sup>2)</sup> 、Tanaka 2011 <sup>3)</sup>
性・年齢階級別 HBV キャリア率	1995-2000 年の初回献血者集団における HBs 抗原陽性率	【別表 3】	Tanaka 2004 <sup>2)</sup> 、Tanaka 2011 <sup>3)</sup>
性・年齢階級別肝疾患（アルコール性を除く）患者数	平成 8-23 年患者調査における肝および肝内胆管の悪性新生物、肝硬変、慢性肝炎（アルコール性除く）、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、その他の肝疾患の総患者数	【別表 4】	平成 8-23 年患者調査 <sup>4)</sup>

表 2. 肝炎肝癌の数理モデルに関する疫学資料（自然史に関するパラメータ（肝癌罹患まで））

HCV 肝病態間の推移確率（無介入）	1991-2001 年に広島県において献血を契機に見出された HCV キャリアの肝病態（無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌）間の推移確率	【別表 5】	Tanaka 2003 <sup>5)</sup> 、厚労省肝炎疫学班報告書 2013 <sup>6)</sup>
HBV 肝病態間の推移確率（無介入）	1977-2011 年に長崎県において住民検診を契機に見出された HBV キャリアの肝病態（無症候性キャリ	【別表 6】	厚労省肝炎疫学班報告書 2013 <sup>6)</sup>

	ア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌) 間の推移確率		
--	-----------------------	--	--

表 3. 肝炎肝癌の数理モデルに関する疫学資料 (肝炎ウイルス検査に関するパラメータ)

肝炎ウイルス検査受診率	2013年10月および11月に広島県が主催または協賛している2つのイベント(それぞれ80万人規模、2,000人規模)参加者のうち協力の得られた3,938人の肝炎ウイルス検査受診率	35.5%	厚労省肝炎疫学班報告書2013 <sup>7)</sup>
	2008年10月に広島県が主催または協賛している2つのイベント(それぞれ80万人規模、2,000人規模)参加者のうち協力の得られた4,862人の肝炎ウイルス検査受診率	27.0%	片山2012 <sup>8)</sup>
	2012年1月6日～1月30日における基本台帳より地域・市町村において性別・年代別人口構成比による層化二段抽出により選出された2012年1月20日時点で満20～79歳の日本人74,000人のうち、回答のあった23,720人の肝炎ウイルス検査受診率	26.2%	平成23年度肝炎検査受検状況実態把握事業成果報告書 <sup>9)</sup> 、厚労省疫学班報告書2013 <sup>10)</sup>
肝炎ウイルス検査受領後の医療機関受診率	2012-2013に行った調査に協力の得られた1都8県(107市区町村)において自治体の保健指導対象者として認定された肝炎ウイルス検査受診者および陽性と判定された5,944人における医療機関受診率	HBV 61.6% HCV 68.9%	厚労省疫学班報告書2013 <sup>11)</sup>

表 4. 肝炎肝癌の数理モデルに関する疫学資料 (治療に関するパラメータ)

抗ウイルス療法によるSVR率	【要約中】	【要約中】	
HCV RNA消失後の肝発癌率	1991 - 2001年に広島県で献血を契機に見いだされたHCVキャリア3,377人のうち広島県内20の肝臓専門医を受診し、エントリー時または研究期間中に慢性肝炎となった680人に対するIFN治療・著効の有無別にみた累積肝発癌率	【要約中】	Matsuo 2012 <sup>12)</sup> 、Mizui 2007 <sup>13)</sup>

表 5. 肝炎肝癌の数理モデルに関する疫学資料 (ウイルス性以外の肝疾患に関するパラメータ)

アルコール性肝疾患患者数	平成8年患者調査におけるアルコール性肝疾患の総患者数	【別表4】	患者調査 平成8年 <sup>4)</sup>
--------------	----------------------------	-------	-------------------------

【引用文献】

- 1) 総務省(庁). 平成7-22年国勢調査報告書. 東京: 日本統計協会
- 2) Tanaka J. et al., Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. Intervirology,

47:32-40, 2004.

- 3) Tanaka J. et al., Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervioly*, 54:185-195, 2011.
- 4) 厚生(労働)省大臣官房統計情報部. 平成 8-23 年 患者調査. 東京: 厚生省大臣官房統計情報部
- 5) Tanaka J. et al., Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *Journal of Medical Virology*, 70:378-86, 2003.
- 6) 田中純子、他. 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究. 平成 24 年度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) 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究 分担研究報告書、p.205-213. 2013.
- 7) 田中純子、他. 広島県における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査と広報の効果測定. 平成 25 年度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) 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究 分担研究報告書、p.203-212. 2014.
- 8) 片山恵子、他. 肝炎ウイルス検査の受診状況等に関する聞き取り調査報告. *肝臓*. 53:707-720, 2012.
- 9) 株式会社サーベイリサーチセンター. 平成 23 年度肝炎検査受検状況実態把握事業 事業成果報告書. 東京: 株式会社サーベイリサーチセンター. 2012
- 10) 田中純子、他. 「平成 23 年度 肝炎検査受検状況実態把握事業」二次解析: 都道府県別等検討平成 25 年度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) 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究 分担研究報告書、p.187-195. 2014.
- 11) 海嶋照美、他. 肝炎ウイルス検査後意識動向調査の結果報告-2013 年度版-. 平成 25 年度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) 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究 分担研究報告書、p.197-202.
- 12) Matsuo J. et al., Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-19 years. *Hepatology Research*. 42:637-647, 2012.
- 13) Mizui M., et al., Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5-10 years. *Hepatology Research*. 37:994-1001, 2007.

## 2) 肝疾患の数理モデルの全体像

図 1 の数理モデルの 3 つのパートについて、それぞれ数理モデルの概要を示す。

### (1) 肝癌罹患までの肝疾患の病態推移

#### ① HCV キャリアの病態推移

図 2 に HCV キャリアの病態推移を示した。各ブロックは肝病態(無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌)、青い矢印は無治療の場合の病態推移、赤い矢印は肝炎ウイルス検診による病院受診・治療、緑の矢印は自覚症状による病院受診、黒い矢印は治療中の場合の病態推移を示している。青の矢印(無治療)による病態推移と比較して、黒の矢印(治療中)による病態推移は進行が遅いことが想定される。肝病態間の年次推移では、無症候性キャリアから慢性肝炎、慢性肝炎から肝硬変、肝硬変から肝癌、慢性肝炎から肝臓がんの 5 つのパスを想定した。また、SVR 後の肝臓がん罹患のケースもあるため、SVR や HCV RNA 自然消失後の肝臓がん罹患を示すパスも設定した。

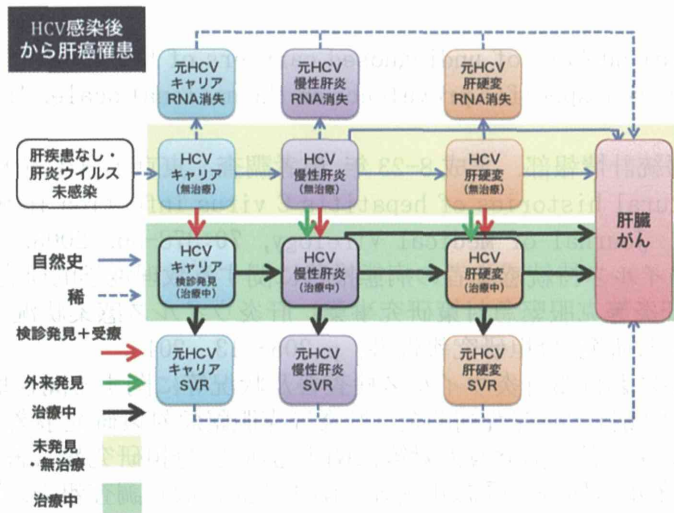


図 2. HCV キャリアの病態推移の数理モデル

### ②HBV キャリアの病態推移

図 3 に HBV キャリアの病態推移を示した。HCV の病態推移と同様であるが、HCV との違いは、無症候性キャリアからの肝臓がん罹患例があること、SVR や HCV RNA 消失の代わりに、HBs 抗原の陰性化を状態を考慮している点にある。

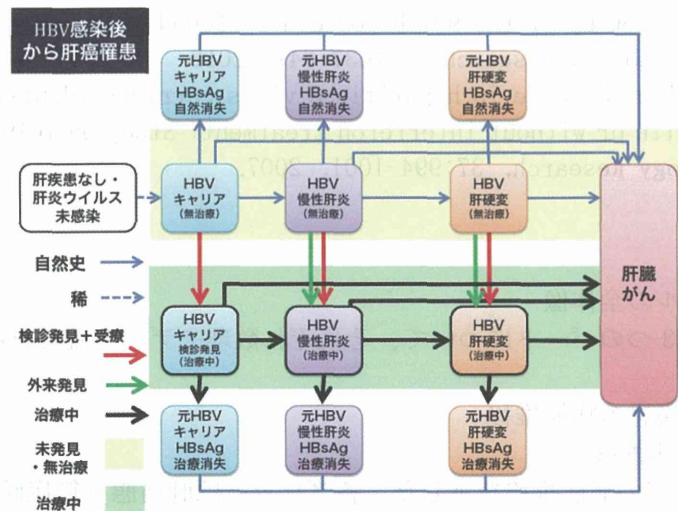


図 3. HBV キャリアの病態推移の数理モデル

### ③非ウイルス性肝疾患患者の病態推移

図 4 に非ウイルス性肝疾患から肝臓がん罹患が起こり得る 3 つのケースの病態推移を示した。3 つのケースはアルコール性肝疾患 (ASH)、非アルコール性肝疾患 (NASH)、アルコール性でも NASH でもない状態からの肝臓がん罹患である。また、アルコール性肝疾患と NASH については、糖尿病を罹患していると病態推移が早くなることを設定した。

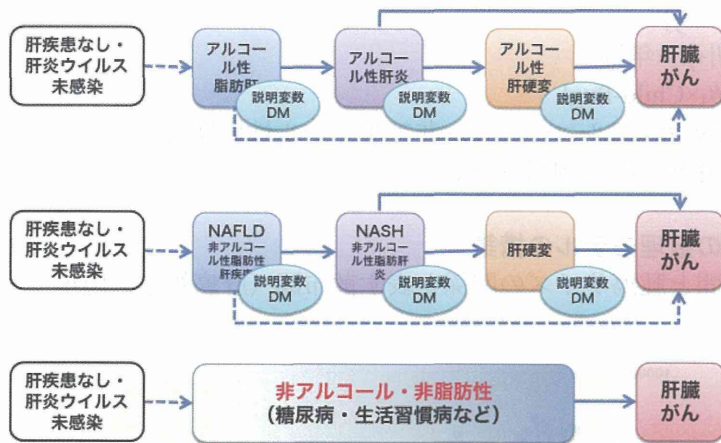


図 4. 非ウイルス性肝疾患患者の病態推移の数理モデル

(2) 肝癌のステージ・肝障害度

肝癌のステージを決定する 3 要因（腫瘍個数、腫瘍サイズ、脈管浸潤の有無）についての数理モデルの概要について図 5 に示した。腫瘍個数は、「腫瘍数 - 1」を確率過程とした確率過程モデル（ポアソン過程）による定式化を行った。腫瘍サイズについては、指数的成長関数またはゴンペルツ成長関数による定式化を行った。脈管浸潤の有無については、腫瘍個数と各腫瘍の腫瘍サイズを説明変数としたロジスティックモデルによる定式化を行った。

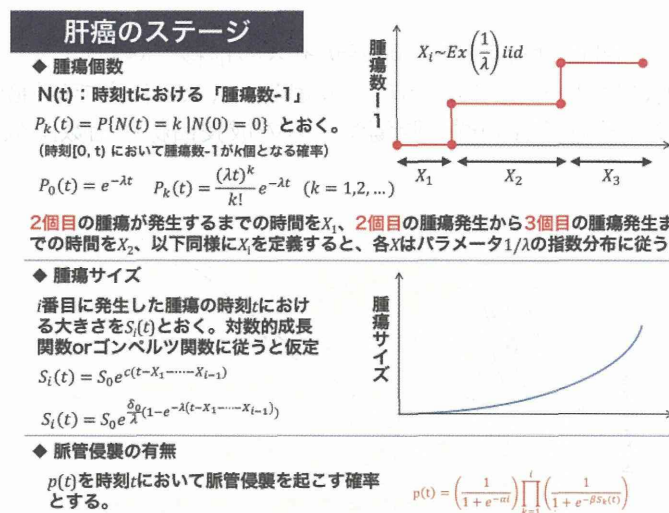


図 5. 肝癌がんのステージを決定する 3 要因の数理モデル

また、Child-Pugh 分類については、Child A、Child B、Child C を状態とした非可逆のマルコフ過程による定式化を行った。

(3) 肝癌ステージや肝障害の状態からの生存・死亡の予測

肝癌による生存・死亡の判定には、(2) で設定される肝癌ステージ、肝障害度に加え、性別、年齢、患者背景を説明変数、死亡・生存を目的変数としたロジスティックモデルによる定式化を行った：

$$\begin{aligned} & \log\{\text{死亡率}/(1-\text{死亡率})\} \\ & = \text{切片} + \beta_1 \times \text{性別} + \beta_2 \times \text{年齢} \\ & + \beta_3 \times \text{肝癌 Stage} + \beta_4 \times \text{Child-Pugh} \\ & + \beta_5 \times \text{HBV} + \beta_6 \times \text{HCV} + \beta_7 \times \text{アルコール} + \beta_8 \times \text{非アルコール性脂肪肝炎} \\ & + \beta_9 \times \text{糖尿病} + \beta_{10} \times \text{透析} + \beta_{11} \times \text{手術あり} + \dots \end{aligned}$$

### 3) 肝癌腫瘍サイズの数理モデルの構築

腫瘍発生後の時間と腫瘍サイズの関係を表す散布図（肝癌細胞の腫瘍サイズの推移）を図6に示した。

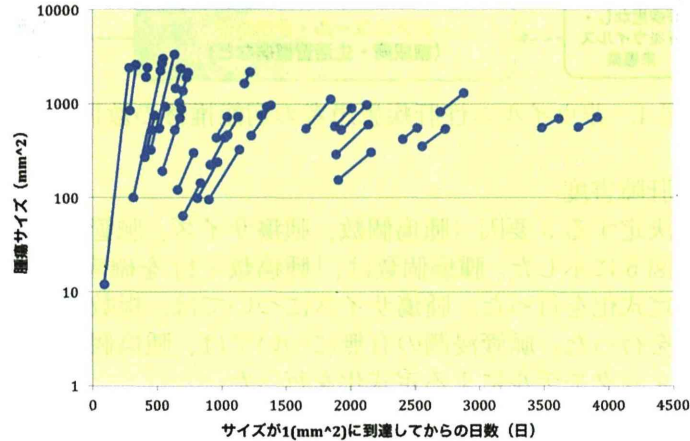


図6. 肝癌細胞の腫瘍サイズの推移 (N=34)

図6から、成長速度には2パターンがあると仮定し、1,500日までに腫瘍サイズが1,000mm<sup>2</sup>以上/未満により2群にわけ、それぞれの群の腫瘍サイズの成長曲線を指数関数モデルで推定すると図7のようになった。

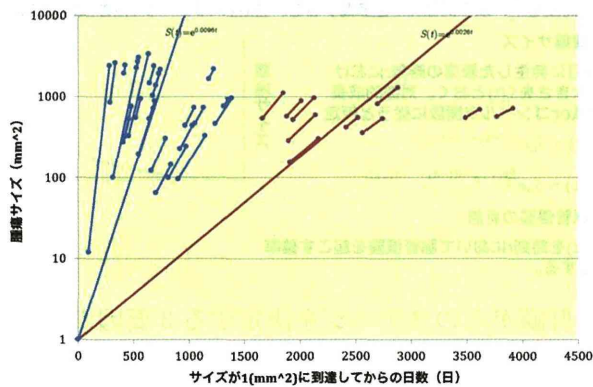


図7. 1,500日までに腫瘍サイズが1,000mm<sup>2</sup>以上/未満の群別にみた推定成長曲線

## D. 考察

本分担研究では、肝炎ウイルス検査受検促進等行政施策による肝癌罹患患者数・肝癌死亡率減少効果を推定するための基礎となる、肝炎・肝癌についての疫学資料の収集と数理疫学モデルの構築を行った。

疫学資料の収集では、人口動態統計、患者調査などの政府統計、日本全国の初回献血者集団、層化無作為抽出による全国調査、大規模イベント参加者での聞き取り調査により得られた数千人規模の調査結果など貴重なものであった。シミュレーションの際には、これらの調査におけるバイアスや精度を考慮した感度分析が必要であると考えられた。

肝炎・肝癌の数理モデル作成においては、肝癌専門の臨床医も参加し、臨床的側面・病因論をできる限り反映させた。来年度は、さらに臨床的・疫学的データを文献検索等による入手することを予定しているが、入手困難などにより推定できないパラメータがあることが考えられる。その際には、パ



ラメータの数値の仮定あるいはモデルの単純化を行う必要があるが、臨床医の助言を元に、臨床的に無理の無い範囲でモデル改変を行うことに留意する必要がある。

肝癌ステージの3要因については、数理モデルの概要を本分担研究で示し、それぞれの数学的詳細については数理部門の分担研究者および研究協力者により補完した。本分担研究ではこのうちの腫瘍サイズの成長について、シミュレーションに用いるための理論式の推定を行った。その結果、文献検索により得られた臨床データから指数的成長モデルに基づいた成長曲線の推定を行うことができた。しかしながら、今後の介入効果シミュレーションにおいて2つの成長曲線の選択方法などや個体差の表現について検討すべき点が残っている。これらの点について、来年度継続して検討していく予定である。

## E. 結論

本研究では、肝炎・肝癌についての疫学資料収集、病因論に基づく数理疫学モデル構築を行った。疫学資料は大規模調査や全国調査などから得られた貴重なものであった。

今後は、肝炎の治療に関するパラメータなどの肝炎・肝癌の臨床的および疫学的資料の収集を引き続き行い、肝炎・肝癌についての数理モデルの数学的詳細を補完し、肝炎ウイルス検査および医療機関受診勧奨による肝癌罹患率減少効果、肝癌死亡率減少効果等の推定を行う予定である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 原著

1. Tanaka J, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Asao T, Ohisa M, Tsuchiya S, Yorioka N, The association of hepatitis C virus infection with the prognosis of chronic hemodialysis patients: a retrospective study of 3,064 patients between 1999 and 2010, *Journal of Medical Virology*, in press.
2. Ohisa M, Kimura Y, Matsuo J, Akita T, Matsuoka T, Sakamune K, Katayama K, Do H S, Miyakawa Y, Tanaka J, Estimation number of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from the medial claim from 2008 to 2010 in Japan, *Hepatology Research*, doi: 10.1111/hepr.12497.
3. Katayama K, Sato T, Do H S, Yamada H, Tabuchi A, Komiya Y, Matsuo J, Nakashima A, Ohisa M, Akita T, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J, Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Japan: prevalence, incidence and occult HBV infection, *Hepatology Research*, doi: 10.1111/hepr.12492.
4. Yamada H, Fujimoto M, Somana S, Lim O, Hok S, Goto N, Ohisa M, Akita T, Matsuo J, Do S H, Katayama K, Miyakawa Y, Tanaka J, Seroprevalence, genotypic distribution and potential risk factors of hepatitis B and C virus infections among adults in Siem Reap, Cambodia, *Hepatology Research*, doi: 10.1111/hepr.12367.
5. Do S H, Yamada H, Fujimoto M, Ohisa M, Matsuo J, Akita T, Katayama K, Van Nguyen N, Miyakawa Y, Tanaka J, High prevalence of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province, Vietnam, *Hepatology Research*, :doi: 10.1111/hepr.12350.
6. Tanimine N, Tanaka Y, Kobayashi T, Tashiro H, Miki D, Imamura M, Aikata H, Tanaka J, Chayama K, Ohdan H, Quantitative effect of natural killer-cell licensing on hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy, *Cancer Research*, 10.1158/2326-6066.CIR-14-0091.
7. Akita T, Ohisa M, Kimura Y, Fujimoto M, Miyakawa Y, Tanaka J, Validation and limitation of age-period-cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan, *Hepatology Research*, 2014;44(7):713-719.
8. Sato T, Do H S, Asao T, Akita T, Katayama K, Tatara K, Miyakawa Y, Tanaka J, Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan., *Hepatology Research*, 2014;44(10):E181-188.
9. Okimoto S, Kiuchi Y, Akita T, Tanaka J, Using the early postoperative intraocular pressure to predict pressure control after a trabeculectomy, *Journal of Glaucoma*, 2014;23(6):410-414.
10. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S, High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma, *Journal of Gastroenterology*, 2014;49(3):555-563.

11. Tabata H, Akita T, Matsuura A, Kaishima T, Matsuoka T, Ohisa M, Awai K, Tanaka J, Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese Smokers aged 55 to 74 years old, *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, 2014;63(1-3):13-22.
12. 松井裕輔、三村秀文、大須賀慶悟、秋田定泊、渡部茂、力久直昭、田中純子、森井英一、佐々木了、血管腫・血管奇形の全国実態調査に向けての予備調査結果の報告, *IVR 会誌*, 2014;29(1):62-67.
13. 山田裕子、片山恵子、海嶋照美、郷裕子、木村友希、松尾順子、田中純子, HBc 抗体測定系における PHA 法(マイセル anti-rHBc)と CLIA 法(アーキテクト・HBcII)の比較, *肝臓*, 2014;55(7):409-412.

### 著書

1. 田中純子、片山恵子, 日本における肝臓の疫学的動向・概論, *日本臨牀 増刊号 最新肝臓学*, 2015;73(1):51-58.
2. 田中純子, HCV 感染の疫学・感染経路, *HEPATOLOGY PRACTICE*, 2014;3:15-22.
3. 田中純子, HCV 感染の疫学の現況と今後, *肝疾患 2014-2015 Review*, 2014:27-33.
4. 田中純子, 疫学的視点からみた肝炎対策-肝炎の地域連携, 公費助成制度-, *診断と治療*, 2014;102(11):1681-1688.

### 総説

1. 田中純子、片山恵子, C 型肝炎の疫学と対策, *日本臨牀*, 2015;73(2):201-207.
2. 田中純子、片山恵子, 国内外における B 型肝炎の疫学, *血液内科*, 2015;70(1):111-116.
3. 田中純子, 日本の HCV 感染の疫学-キャリア, *臨牀消化器内科*, 2014;29(7):63-70.
4. 片山恵子、田中純子, 日本の HCV 感染の疫学-新規感染, *臨牀消化器内科*, 2014; 29(7) :71-77.
5. 田中純子, C 型肝炎の疫学, *医学と薬学*, 2014;71(6):955-961.
6. 田中純子, B 型肝炎の疫学, *医学と薬学*, 2014;71(7):1153-1162.
7. 田中純子、片山恵子, わが国における HCV 感染の現状, *Mebio*, 2014;31(10):4-11.
8. 田中純子, IFN/RBV フリー DAA 薬の登場と疫学的視点からみた対策と課題, *肝胆膵*, 2014;69:609-616.
9. 田中純子, 急性 C 型肝炎の頻度と届出義務, *Medical Practice*, 2014;31(11):1840.
10. 田中純子, 日本における HCV 感染の疫学 update, *肝胆膵*, 2014;69(6):867-872.
11. 田中純子, 肝がん制圧をめざした肝炎ウイルスキャリア対策-疫学的視点からみた検討-, *東京内科医会誌*, 2014;30(2):138-143.

### 2. 学会発表

1. 藤井紀子、佐古通、原川貴之、大久真幸、田中純子, 特定健診の有効性について-受診回数および服薬導入率の関連性の検討, 第 84 回日本衛生学会学術総会, 岡山, 2014. 05. 27
2. 田中純子、海嶋照美、坂口孝作、茶山一彰、中西敏夫, 広島県における肝炎ウイルス検査の普及啓発効果と医療連携「広島県肝疾患患者フォローアップシステム」について, 第 50 回日本肝臓学会総会, 東京, 2014. 05. 30
3. 山田裕子、Do Huy Son、松尾順子、海嶋照美、木村友希、片山恵子、田中純子, アジアにおける E 型肝炎感染状況調査結果-カンボジアとベトナムでの肝炎ウイルス感染状況調査-, 第 50 回日本肝臓学会総会, 東京, 2014. 05. 30
4. Tanaka J, Katayama K, Kaishima T, Fujii T, Akita T, Ohisa M, Hepatitis C and B virus screening in Japan and its control, *AASLD/EASL Special Conference on Hepatitis C*, アメリカ (ニューヨーク), 2014. 09. 12
5. 秋田智之、大久真幸、坂宗和明、田中純子, 有限状態マルコフ連鎖モデルにおける状態分布の将来予測と推定精度, 2014 年度統計関連学会連合大会, 東京, 2014. 09. 14
6. 大久真幸、山崎一美、松尾順子、片山恵子、田中純子, B 型肝炎ウイルスキャリアの病態推移に関する理論疫学的研究-セロコンバージョンの時期別 (35 歳, 40 歳) 有無別にみた病態推移の比較-, 第 18 回日本肝臓学会大会 (JDDW). 兵庫 (神戸), 2014. 10. 23
7. 藤井紀子、原川貴之、佐古通、大久真幸、片山恵子、田中純子, 大腸がん検診受診者における便潜血検査の新規陽転率、大腸がんの新規発生率と大腸がん罹患リスク検討-7 年間にわたる追跡調査より-, 第 52 回日本消化器がん検診学会大会 (JDDW), 兵庫 (神戸), 2014. 10. 24
8. 海嶋照美、松岡俊彦、藤井紀子、山田裕子、片山恵子、田中純子, 職域集団における肝炎ウイルス感染状況及び検査普及状況 第 73 回日本公衆衛生学会総会, 栃木, 2014. 11. 05
9. 藤井紀子、片山恵子、田中純子、大久真幸、秋田智之、海嶋照美、松岡俊彦、佐古通, 特定健診成績からみた受診行動と関連因子の検討, 第 73 回日本公衆衛生学会総会, 栃木, 2014. 11. 05
10. Ohisa M, Yamasaki K, Sakamune K, Matsuo J, Sato T, Katayama K, Tanaka J, Estimating transition of liver disease caused by persistent infection of hepatitis B virus using the Markov Model, *The 11th JSH Single Topic Conference*, 広島, 2014. 11. 20

### シンポジウム

1. 田中純子, 我が国の肝炎ウイルス感染の疫学: 現状と課題, 第 38 回日本血液事業学会総会, 広島, 2014. 10. 30
2. Tanaka J, Epidemiology of hepatitis B in Japan, *The 11th JSH Single Topic Conference*, 広島, 2014. 11. 20

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

【別表 1】 1995 年における国勢調査による確定人口（平成 7 年国勢調査）

	総数【人】	男【人】	女【人】		総数【人】	男【人】	女【人】
総数	125,570,246	61,574,398	63,995,848				
0 歳	1,191,578	609,216	582,362	50 歳	1,529,346	759,251	770,095
1 歳	1,201,008	614,989	586,019	51 歳	1,870,153	927,393	942,760
2 歳	1,185,263	606,889	578,374	52 歳	1,817,414	900,511	916,903
3 歳	1,208,065	619,493	588,572	53 歳	1,874,378	928,788	945,590
4 歳	1,209,340	619,428	589,912	54 歳	1,830,627	905,844	924,783
5 歳	1,231,252	629,916	601,336	55 歳	1,672,579	825,214	847,365
6 歳	1,269,637	649,749	619,888	56 歳	1,460,512	719,936	740,576
7 歳	1,311,187	672,371	638,816	57 歳	1,569,575	769,577	799,998
8 歳	1,349,829	690,873	658,956	58 歳	1,618,969	793,802	825,167
9 歳	1,378,766	706,918	671,848	59 歳	1,631,845	798,092	833,753
10 歳	1,439,250	736,103	703,147	60 歳	1,566,573	762,856	803,717
11 歳	1,490,285	762,492	727,793	61 歳	1,495,647	725,277	770,370
12 歳	1,506,868	770,688	736,180	62 歳	1,505,440	726,730	778,710
13 歳	1,511,715	773,727	737,988	63 歳	1,475,258	710,919	764,339
14 歳	1,529,687	783,958	745,729	64 歳	1,432,191	686,166	746,025
15 歳	1,600,305	820,866	779,439	65 歳	1,361,069	648,860	712,209
16 歳	1,642,394	843,556	798,838	66 歳	1,327,237	628,847	698,390
17 歳	1,708,325	875,464	832,861	67 歳	1,281,247	603,318	677,929
18 歳	1,756,325	898,934	857,391	68 歳	1,233,700	573,453	660,247
19 歳	1,850,609	946,955	903,654	69 歳	1,192,825	544,228	648,597
20 歳	1,918,874	981,345	937,529	70 歳	1,113,908	496,562	617,346
21 歳	2,009,782	1,027,784	981,998	71 歳	999,235	430,627	568,608
22 歳	2,035,857	1,036,176	999,681	72 歳	922,317	371,237	551,080
23 歳	1,989,775	1,011,951	977,824	73 歳	861,976	336,686	525,290
24 歳	1,940,713	983,972	956,741	74 歳	797,731	306,446	491,285
25 歳	1,883,050	955,370	927,680	75 歳	812,072	312,171	499,901
26 歳	1,852,166	937,672	914,494	76 歳	638,206	247,321	390,885
27 歳	1,815,863	920,132	895,731	77 歳	640,113	245,812	394,301
28 歳	1,816,136	920,151	895,985	78 歳	609,719	233,068	376,651
29 歳	1,420,926	718,800	702,126	79 歳	588,957	222,039	366,918
30 歳	1,760,060	891,348	868,712	80 歳	542,198	202,470	339,728
31 歳	1,647,947	834,566	813,381	81 歳	515,141	188,880	326,261
32 歳	1,612,294	816,403	795,891	82 歳	461,374	164,889	296,485
33 歳	1,563,101	790,825	772,276	83 歳	419,209	145,548	273,661
34 歳	1,543,053	780,707	762,346	84 歳	362,843	122,705	240,138
35 歳	1,560,494	788,702	771,792	85 歳	319,262	105,942	213,320
36 歳	1,591,400	803,470	787,930	86 歳	272,306	87,986	184,320
37 歳	1,552,685	782,578	770,107	87 歳	225,279	71,092	154,187
38 歳	1,516,785	764,634	752,151	88 歳	187,097	57,334	129,763
39 歳	1,600,857	806,425	794,432	89 歳	132,879	39,603	93,276
40 歳	1,662,095	838,188	823,907	90 歳	113,845	32,436	81,409
41 歳	1,666,822	839,141	827,681	91 歳	88,487	24,720	63,767
42 歳	1,781,163	894,531	886,632	92 歳	71,960	19,437	52,523
43 歳	1,887,063	946,993	940,070	93 歳	54,030	13,843	40,187
44 歳	2,008,929	1,008,499	1,000,430	94 歳	39,480	9,783	29,697
45 歳	2,168,695	1,088,256	1,080,439	95 歳	26,361	6,171	20,190
46 歳	2,391,128	1,200,806	1,190,322	96 歳	17,496	4,032	13,464
47 歳	2,371,371	1,189,535	1,181,836	97 歳	12,536	2,820	9,716
48 歳	2,265,024	1,138,015	1,127,009	98 歳	7,742	1,706	6,036
49 歳	1,422,148	711,723	710,425	99 歳	4,809	976	3,833
				100 歳以上	6,176	1,205	4,971
				不詳	130,973	88,506	42,467

【別表 2】 1995-2000 年の初回献血者集団における HBs 抗原陽性率 (Tanaka (2004))

Age group	Total			Men			Women		
	N	Positive		N	Positive		N	Positive	
16-19(1981-84)	582415	737	0.001265	273842	294	0.001074	308573	443	0.001436
20-29(1971-80)	1929147	4012	0.002080	1004986	1976	0.001966	924161	2036	0.002203
30-39(1961-70)	472447	3633	0.007690	277627	2288	0.008241	194820	1345	0.006904
40-49(1951-60)	247020	3165	0.012813	120576	1704	0.014132	126444	1461	0.011555
50-59(1941-50)	198477	3565	0.017962	80336	1455	0.018111	118141	2110	0.017860
60-69(1931-40)	56142	1898	0.033807	22782	787	0.034545	33360	1111	0.033303

【別表 3】 1995-2000 年の初回献血者集団における HCV 抗体陽性率 (Tanaka (2004))

Age group	Total			Men			Women		
	N	Positive		N	Positive		N	Positive	
16-19(1981-84)	582415	1327	0.002278	273842	709	0.002589	308573	618	0.002003
20-29(1971-80)	1929147	10054	0.005212	1004986	5955	0.005925	924161	4099	0.004435
30-39(1961-70)	472447	3988	0.008441	277627	2828	0.010186	194820	1160	0.005954
40-49(1951-60)	247020	2950	0.011942	120576	1796	0.014895	126444	1154	0.009127
50-59(1941-50)	198477	2984	0.015034	80336	1388	0.017277	118141	1596	0.013509
60-69(1931-40)	56142	715	0.012736	22782	314	0.013783	33360	401	0.012020

【別表 4】 1996 年における肝関連疾患の総患者数（平成 8 年 患者調査） 単位：千人

		B型ウイルス肝炎	C型ウイルス肝炎	その他のウイルス肝炎	肝及び肝内胆管の悪性新生物	アルコール性肝疾患	慢性肝炎（アルコール性のものを除く）	肝硬変（アルコール性のものを除く）	その他の肝疾患
男女計	総数	59	327	20	67	59	249	134	165
	0歳	1	0	0	0	-	0	-	1
	1-4	0	0	0	0	-	0	0	1
	5-9	0	0	0	0	-	0	0	0
	10-14	0	0	-	0	-	0	-	1
	15-19	1	0	0	0	-	0	0	1
	20-24	3	2	0	0	0	2	0	4
	25-34	5	7	2	0	3	7	1	12
	35-44	12	20	3	1	7	22	3	18
	45-54	16	50	3	7	20	50	19	34
	55-64	10	110	5	19	17	71	44	38
	65-69	4	66	3	17	5	40	22	20
	70-74	4	39	3	12	4	28	21	16
	75-79	2	19	1	6	2	16	15	10
	80-84	1	9	0	3	0	8	6	4
	85歳以上	0	3	0	1	0	4	3	5
	不詳	0	0	0	0	-	2	0	1
男性	総数	37	171	10	49	54	147	75	91
	0歳	1	-	-	0	-	0	-	0
	1-4	0	0	0	0	-	-	0	0
	5-9	0	0	0	0	-	0	0	0
	10-14	0	0	-	0	-	0	-	1
	15-19	0	0	0	0	-	0	0	1
	20-24	1	1	0	0	0	1	0	2
	25-34	4	5	1	0	3	6	0	7
	35-44	8	15	2	1	6	15	2	13
	45-54	12	30	2	5	18	35	14	21
	55-64	6	57	2	15	16	40	27	21
	65-69	2	32	1	13	5	21	11	10
	70-74	2	19	1	8	4	14	10	9
	75-79	1	9	0	4	2	8	6	5
	80-84	1	3	0	2	0	3	2	1
	85歳以上	0	1	0	1	0	2	2	1
	不詳	0	0	0	0	-	2	0	0
女性	総数	22	156	10	18	5	103	59	74
	0歳	0	0	0	-	-	0	-	1
	1-4	0	0	-	0	-	0	0	0
	5-9	0	0	-	-	-	-	-	0
	10-14	0	0	-	-	-	-	-	0
	15-19	0	0	0	-	-	0	-	1
	20-24	2	2	0	0	-	1	-	3
	25-34	2	3	1	0	0	1	0	5
	35-44	3	6	1	0	1	6	1	5
	45-54	4	21	1	1	2	15	5	13
	55-64	5	53	3	4	1	31	17	18
	65-69	2	34	1	4	0	18	11	10
	70-74	2	20	2	4	0	14	11	7
	75-79	1	10	0	2	0	9	9	6
	80-84	0	6	0	1	0	5	4	2
	85歳以上	0	2	0	1	0	2	1	3
	不詳	0	0	-	0	-	0	0	1

【別表 5】 広島県における献血を契機に見いだされた HCV キャリア集団の肝病態間の推移確率

unpublished data (厚労省田中純子班)

Initial disease states	Male					Female				
	AC	CH	LC	HCC	D	AC	CH	LC	HCC	D
Starting Age: 20-29 years										
Asymptomatic carriers	85.71	14.29	0.00	0.00	0.00	93.06	6.94	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Starting Age: 30-39 years										
Asymptomatic carriers	85.32	14.68	0.00	0.00	0.00	97.76	2.24	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.43	99.57	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Starting Age: 40-49 years										
Asymptomatic carriers	89.51	10.49	0.00	0.00	0.00	94.07	5.93	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	99.72	0.00	0.28	0.00	0.00	99.59	0.41	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Starting Age: 50-59 years										
Asymptomatic carriers	89.29	10.71	0.00	0.00	0.00	90.22	9.59	0.00	0.00	0.19
Chronic hepatitis	0.00	99.06	0.63	0.31	0.00	0.00	99.18	0.82	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	66.67	33.33	0.00	0.00	0.00	95.24	4.76	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Starting Age: 60- years										
Asymptomatic carriers	95.45	4.04	0.00	0.00	0.51	91.38	8.62	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.46	98.15	0.00	1.39	0.00	0.52	97.41	1.55	0.52	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	75.00	25.00	0.00	0.00	0.00	92.11	7.89	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00

Five states were defined: AC, asymptomatic carrier state; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; D, Disappearance of HCV RNA

【別表 6】長崎県において住民検診を契機に見出された HBV キャリアの肝病態間の推移確率

unpublished data (厚労省田中純子班)

Initial disease states	Male				Female			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
Starting Age: 10-19 years								
Asymptomatic carriers	98.86	0.57	0.00	0.00	99.39	0.61	0.00	0.00
Chronic hepatitis	1.15	98.85	0.00	0.00	2.47	97.53	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 20-29 years								
Asymptomatic carriers	99.70	0.30	0.00	0.00	99.29	0.71	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.83	97.50	1.67	0.00	3.81	96.19	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 30-39 years								
Asymptomatic carriers	99.02	0.61	0.00	0.00	98.62	0.83	0.00	0.00
Chronic hepatitis	4.04	94.72	0.62	0.31	4.00	96.00	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	99.08	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 40-49 years								
Asymptomatic carriers	97.32	0.43	0.00	0.09	99.08	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	2.59	94.04	2.85	0.52	4.08	95.24	0.68	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	96.81	2.79	0.00	0.00	92.11	2.63
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 50-59 years								
Asymptomatic carriers	97.43	0.29	0.10	0.00	98.12	0.40	0.00	0.10
Chronic hepatitis	4.33	92.33	0.67	2.67	4.44	91.85	3.70	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	92.04	6.64	0.00	0.00	91.30	5.80
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 60-69 years								
Asymptomatic carriers	97.06	0.00	0.00	0.23	97.69	0.12	0.12	0.00
Chronic hepatitis	7.69	87.91	2.20	2.20	1.23	92.59	1.23	4.94
Liver cirrhosis	0.00	0.00	91.24	4.38	0.00	0.00	91.07	5.36
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 70- years								
Asymptomatic carriers	98.07	0.00	0.00	0.00	97.96	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	92.31	0.00	7.69	2.33	97.67	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	92.16	3.92	0.00	0.00	95.00	5.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

Four states were defined: AC, asymptomatic carrier state; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma

## 数理モデルによる腫瘍発生のマイクロシミュレーション

研究分担者 坂本 亘 岡山大学大学院環境生命科学研究科 教授  
研究分担者 伊藤 ゆり 大阪府立成人病センターがん予防情報センター疫学予防課 研究員  
研究代表者 加茂 憲一 札幌医科大学医療人育成センター 准教授

### 研究要旨

科学的根拠に基づくがん対策の評価および数値目標の提供を目指して、まずは自然史に対するモデリングを行うことが課題となっている。そこで、腫瘍発生過程（生涯腫瘍発生数および発生年齢）についての数理モデルを用いて、個々の患者の腫瘍発生をマイクロシミュレーションで再現することを試みた。数理モデルのパラメータは、わが国における肝がんの追跡データに基づいて推定された値を用いた。シミュレーション結果は追跡データの要約値にほぼ合致しており妥当であると考えられる。ただし、パラメータの設定根拠をより強固にするため、さらなるデータの活用を検討することが必要である。

### A. 研究目的

本研究班は、がん対策推進基本計画におけるがん対策の評価および将来の目標を決定する際に、科学的根拠に基づいた結果を提供することを目的として研究を行っている。がんの臓器別に、リスク要因存在割合や介入対策普及割合の年次推移に基づいて、過去のがん死亡率や罹患率の動向を説明するモデルを開発し、がん死亡減少の数値目標値を提供することを目指している。その基盤となるのは、介入対策が行われなかった場合の動向（いわゆる自然史）に対するモデリングである。

我々はアメリカ国立がん研究所が支援している CISNET (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network) などに取り入れられている、マイクロシミュレーションという手法に着目する。これは、臓器別に発がんの仕組みや罹患・死亡などの病態推移を数理モデルや確率分布によって表現し、コンピュータで乱数を発生させて個々の患者の病態推移を再現するものである。

本研究では、腫瘍発生過程（生涯腫瘍発生数および発生年齢）についての数理モデルを用いて、個々の患者の腫瘍発生をマイクロシミュレーションで再現することを試みる。数理モデルのパラメータは、わが国における肝がんの追跡データに基づいて推定された値を用いる。これを腫瘍の成長過程、さらにステージの決定に至るシミュレーションにつなげて、肝がんの自然史を構築することを意図している。

### B. 研究方法

#### ①腫瘍発生過程のモデリング

仮に腫瘍発生のリスクが生涯にわたり一定であるならば、個人ごとの腫瘍発生は単純な Poisson 過程によってモデリングすることが可能である。しかしながら、実際には腫瘍発生のリスクは年齢とともに大きく変動し、増大から減少に転じる山型の形状をもつと考えられる。このような状況での腫瘍発生過程を表現するために、非同次 Poisson 過程という確率過程を用いる。CISNET の大腸がんに関するモデリング・グループの一つも、がん遷移前のアデノーマの発生に対して非同次 Poisson 過程を適用している。

具体的な定式化は次のとおりである。腫瘍が発生する年齢範囲を  $(t_0, t_u)$ （例えば 20～100 歳）と仮定する。腫瘍発生率（1年あたりの平均発生数）を年齢  $t$  の関数  $\lambda(t)$  で与えるとき、年齢  $t$  までの



腫瘍発生数は、平均

$$\Lambda(t) = \int_{t_0}^t \lambda(s) ds$$

の Poisson 分布に従うものとする。さらに、異なる年齢範囲での腫瘍発生数は互いに独立であるとする。これらの仮定により、腫瘍発生年齢に対する非同次 Poisson 過程が定義される。

## ②腫瘍発生率の推定

腫瘍発生率を推定するために、「第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告（2006～2007）」（日本肝癌研究会、平成 26 年 5 月発行）の基礎統計データのうち、以下の集計結果を利用する。

- 臨床的に原発性肝細胞がんと診断された症例 18,659 例（男性 13,218 例、女性 5,441 例）の年齢分布（5 歳区分）
- 肝細胞がん症例（腫瘍数不明の症例を除く）18,467 例に対する、画像診断で発見された腫瘍数の分布（1 個～5 個、6 個以上の 6 カテゴリー）

この腫瘍数の分布に数理モデルをあてはめる際には、以下の点に注意が必要である。

- a) 肝がんでない（腫瘍が発見されていない）大多数の人のデータが含まれていないこと、
- b) 腫瘍数の分布は診断時の年齢で取られたデータであり、その年齢は人によって異なること、
- c) 腫瘍が見つかる時機には個人差があり、早期の症例もあれば末期の症例もあること。

このため、腫瘍数の分布に対して Poisson 分布のような単純な確率分布をあてはめることができない。実際、6 個以上のカテゴリーに属する症例が Poisson 分布と比較して非常に多い。また、いわゆる過剰変動の状況が生じており、その原因として、b), c) のほか、腫瘍発生率自体に個人差が生じていることも考えられる。

以下簡単のため、臨床診断において、腫瘍はすべてもれなく発見され、腫瘍が 1 個でも発見された場合、肝がんであると診断されるとする。a) の問題点に対処するために、Poisson 分布において腫瘍数が 1 個以上であるという条件のもとでの腫瘍数の分布を考える。さらに、過剰変動の問題点に対処するため、Poisson 分布の強度（平均）パラメータも確率的に変動すると仮定する。

腫瘍発生率を推定するのに、正規分布の密度関数と同じ形状をもつ次の関数をあてはめる。

$$\lambda(t) = \lambda_m \exp\{-(t - t_m)^2 / (2\sigma^2)\}$$

ただし、発生率が最大になる年齢  $t_m$  を平均診断時年齢（69.2 歳）と仮定し、最大発生率を  $\lambda_m$  とする。

## ③シミュレーションの方法

前項で述べたデータに基づいて、腫瘍発生率関数の未知パラメータ  $\lambda_m$ ,  $\sigma^2$  を推定する。さらに、生涯腫瘍発生率 ( $\theta$  とする) は、個人差を考慮するために、対数正規分布に従って確率的に変動するものとし、その平均・分散をモーメント法などで推定する。人口を 1 万人などとして、以下の操作を人数分繰り返す。

1. 生涯腫瘍発生率  $\theta$  を確率的に抽出する。
2. 生涯腫瘍発生数  $N$  を平均  $\theta$  の Poisson 分布から生成する。
3. 与えられた  $N$  のもとで、腫瘍発生年齢  $T_1, \dots, T_N$  を累積分布関数  $F(t) = \Lambda(t) / \Lambda(t_u)$  の確率分布から独立に抽出する。

シミュレーションの結果として、所与の年齢における腫瘍数の分布、さらには診断時の腫瘍数の分布を得る。後者は②で述べた実際の年齢分布（5 歳区分）に従って乱数により生成した診断時年齢を用いる。

### C. 研究結果

シミュレーションによって得られた生涯腫瘍発生数の分布（図1）は平均 2.26, 標準偏差 2.42 となった。また, 平均診断時年齢 (69.2 歳) における腫瘍発生数の分布は平均 1.11, 標準偏差 1.43 となった。

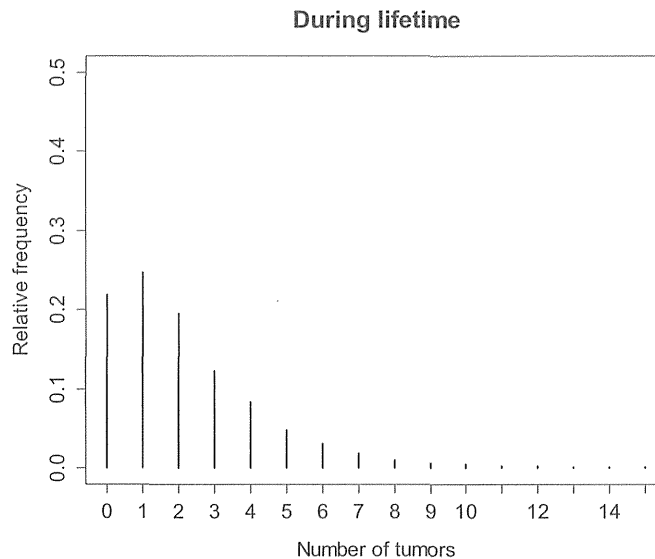


図1：シミュレーションで得られた生涯腫瘍発生数の分布

診断時の腫瘍数の分布は平均 1.13, 標準偏差 1.65 となった。ただしこの中には腫瘍数0個のものも含まれる。腫瘍数1個以上に限った場合の条件付分布は平均 2.13, 標準偏差 1.72 となった。これは研究方法の②で述べた腫瘍数の分布（6個以上のカテゴリーは6個とした）の平均 2.08, 標準偏差 1.69 に近い値であった。

### D. 考察

結果を見る限り, 腫瘍発生過程のモデル, およびシミュレーションの方法は妥当であると考えられる。ただし, 以下に問題点を挙げる。

1. 研究方法②で述べたように, 肝がんでない（腫瘍が発見されていない）人のデータが含まれていないため, シミュレーションに用いるパラメータの推定に偏りがあると考えられる。
2. 平均診断時年齢で腫瘍発生率が最大であるなど, 腫瘍発生率関数に対する仮定が強すぎる。
3. 診断時年齢は, 肝がんと診断されたときの年齢分布のデータに基づいて, 簡易的にシミュレートしたものである。よって, 肝がんと診断された年齢であるにもかかわらず, そのときの腫瘍数が0個であるという, 不合理な状況が生じることもある。

### E. 結論

本研究では, 腫瘍発生過程の数理モデルを検討し, 肝がんの追跡データに基づいて推定された数理モデルのパラメータを用いて, シミュレーションにより腫瘍発生過程の再現を試みた。

今後, シミュレーションに用いるパラメータの設定根拠をより強固にするため, さらなるデータの活用を検討することが必要である。例えば, 前項の問題点1への対処として, 腫瘍が発見されていない人のデータとして, 国立がんセンターで公開されている部位別のがん罹患率のデータを利用することを検討する。さらに, 前段階の病態（肝硬変, 肝炎など）によって発生率のパラメータを変えることも検討する。

## F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yamaguchi Y, Sakamoto W, Goto M, Staessen JA, Wang J, Gueyffier F and Riley RD. Meta-analysis of a continuous outcome combining individual patient data and aggregate data: a method based on simulated individual patient data. *Research Synthesis Methods*, 2014;doi: 10.1002/jrsm.1119.

### 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

## 日本における肝がんシミュレーションモデルに使用する肝がんデータの状況

研究分担者 伊藤ゆり 大阪府立成人病センターがん予防情報センター疫学予防課 研究員

### 研究要旨

本研究班において平成 26 年度に実施している肝がん罹患・死亡のシミュレーションにおいて、使用する各種肝がんに関するパラメータやキャリブレーションに使用する資料について、使用可能な項目や各種データベースの特徴を整理し、適用時の注意点について検討することを目的とする。検討した肝がんの資料は①地域がん登録資料、②拠点病院院内がん登録全国集計、③肝癌研究会の実施した第 19 回全国原発性肝癌追跡調査の三つである。③肝癌研究会の資料が 2006-2007 年登録患者であったため、①は同じ 2006-2007 年診断患者、②は 2006 年以前、実施していなかったため、2007-2008 年を対象として検討した。年齢分布は地域がん登録資料と肝癌研究会のみで比較可能で、肝癌研究会において若年層が多かった。進行度分布は肝癌研究会の資料では肝切除例のみで Stage 分布が示されていたため、比較は困難であるが、拠点病院と地域がん登録資料では、地域がん登録資料において遠隔転移の割合が多く限局患者割合は少なかった。治療法の分布では、肝癌研究会の資料は手術実施割合が拠点病院よりも高かった。他の治療法の実施割合の比較は公開データでは困難であった。生存率については、対象時期や計算手法、また追跡率も異なるため、正確な比較は困難であるが、肝癌研究会の全症例の 10 年生存率は 20.5%と地域がん登録の 10 年生存率の 10%未満と比べ高い値であった。今回の検討より、シミュレーションに必要な資料は我が国の公開データではまだ十分ではなく、代表性の検証においても、公開データのみでは限界があることが示唆された。今後、地域がん登録資料などの個別データの利用申請などを通して、代表性の検証については、さらなる検討が必要である

### A. 研究目的

本研究班において平成 26 年度は肝がん罹患・死亡のシミュレーションの検討を行った。シミュレーションにおいては、様々なパラメータを外部データより当てはめ、最終的には実際のがん罹患・死亡におけるデータと合致させて、正しい推定結果を得る手順をとる（キャリブレーション）。正確なシミュレーション結果を得るには我が国の状況を反映したパラメータを使用し、代表性の高いデータに基づき、キャリブレーションを行うことが重要となる。本報告は我が国において利用可能な肝がんデータの特徴を整理し、適用時の注意点について考察することを目的とする。

### B. 研究方法

我が国において現在利用可能な肝がんにおける罹患・生存率・進行度分布等のデータを調査し、年齢分布、進行度分布等の比較により、各種データの代表性を確認する。使用するデータは以下の通りである。

#### 1. 地域がん登録資料<sup>1,2</sup>

地域に発生したがんを把握する全数調査であるため、我が国でがん罹患数を把握する上で最も代表性の高いデータベースといえる。しかし、地域がん登録においては、限られた変数を収集しているため、腫瘍の詳細情報や治療等の内容に関する項目が少ない。