

Ⅱ. 分担研究報告

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 28 年度 分担研究報告書

肝炎・肝癌の自然史に関する数理モデルの評価

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 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

研究要旨

本研究班のうち「肝臓グループ」では数理疫学的手法による肝炎ウイルス検査等の行政施策の効果測定や数値目標の設定を目的としている。昨年度までに、肝炎・肝癌の自然史に基づく数理モデルのフレームワーク、数理モデルによるシミュレーションに必要な疫学資料（肝炎ウイルスや肝疾患有病率、肝炎ウイルス新規感染率、肝病態間の推移確率）の収集、および数理モデルの臨床的評価を行った。

今年度は肝炎・肝癌の数理モデルに必要な疫学資料である、肝硬変から全死因死亡への年次推移確率、非アルコール性肝疾患から肝硬変、肝硬変から肝癌への推移について文献探索を行い、大規模集団の疫学資料を基に数理疫学的手法により推移確率を推定した。その結果、肝硬変から死亡（全死因）の推移確率は 7.0%程度、NASH から肝硬変への推移確率は 2.0%程度、肝硬変から肝癌への 1 年推移確率は 5.54%であると考えられた。

以上のことから、今年度までに収集した疫学資料および数理モデルを用いることにより、肝炎・肝癌の自然史についてのシミュレーションが可能であると考えられる。

A. 研究目的

日本で、2015 年の悪性新生物での死亡者は 370,346 人であり、毎年増加している。悪性新生物のうち肝癌（肝及び肝内胆管の悪性新生物）による死亡者は、2013 年まで年間 3 万人を超えていたが、最新の 2015 年の死亡数では 28,889 人であった。肝癌の病因については 2007 年時点で C 型肝炎ウイルス(HCV)または B 型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因するものが 8 割を占めていると推定されている。一方、ウイルス性肝炎に対する治療はこの 20 年で飛躍的に進歩し、経口薬により HCV に関してはウイルス排除を、HBV に関しては病態進行を遅らせることが出来るようになってきている。しかしながら、肝癌のスクリーニングである肝炎ウイルス検査の受検率は、平成 23 年度に、住民基本台帳より性別・市町村における性別・年代別人口構成比による層化二段

抽出により行われた全国調査において、HBV・HCV とともに 26.2%と依然低いままである。

肝炎・肝癌対策において、肝炎ウイルス検査受検および肝炎ウイルス検査陽性者の受療推進は有効であると考えられるが、その施策効果測定および評価、費用効果分析、目標設定において、数理モデルに基づくシミュレーションが有効な手段であると考えられる。

本研究班のうち「肝臓グループ」では数理疫学的手法による肝炎ウイルス検査等の行政施策の効果測定や数値目標の設定を目的としている。昨年度までに、肝炎・肝癌の自然史に基づく数理モデルのフレームワーク、数理モデルによるシミュレーションに必要な疫学資料（肝炎ウイルスや肝疾患有病率、肝炎ウイルス新規感染率、肝病態間の推移確率）の収集、および数理モデル

の臨床的評価を行った。今年度は肝炎・肝癌の数理モデルに必要な疫学資料である、肝硬変から全死因死亡への年次推移確率、非アルコール性肝疾患から肝硬変、肝硬変から肝癌への推移について、大規模集団の疫学資料を基に数理疫学的手法により推移確率を推定した。

B. 研究方法

本研究班での肝炎・肝癌の自然史モデルでは図1の通り、「肝臓の状態」、「腫瘍の発生」を独立に考えている。本分担研究では、「肝臓の状態」のシミュレーションに必要な推移確率（図2）のち、昨年度までに疫学データが入手できていなかった、肝硬変

(B型、C型)から死亡(全死因)への推移確率、非アルコール性肝疾患(NASH, NAFLD)から肝硬変への推移確率、非アルコール性肝硬変から肝癌への推移確率について、医中誌、日本肝臓学会のガイドラインから入手した2つの大規模集団の5年生存率、5年累積罹患率等の疫学資料を基に以下の方法により推移確率を推定した: $S(t)$ を t 年目における生存確率、1年間の死亡確率を d としたとき、5年後に生存している確率は $S(5) = (1-d)^5$ により得られる。この式を d について解くと、公式 $d = 1 - S(5)^{1/5}$ となる。

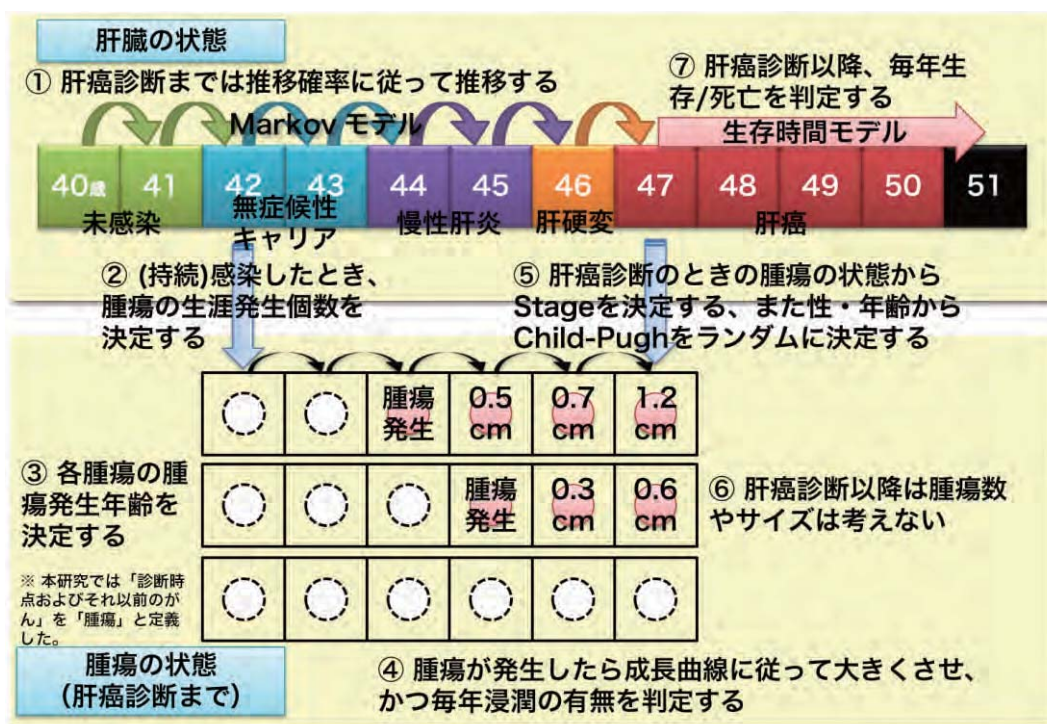


図1. 肝炎・肝癌の自然史モデルのポンチ図

(無症候性キャリアから肝癌罹患までは「肝臓の状態」と「肝癌の発生」を独立に進行させる)

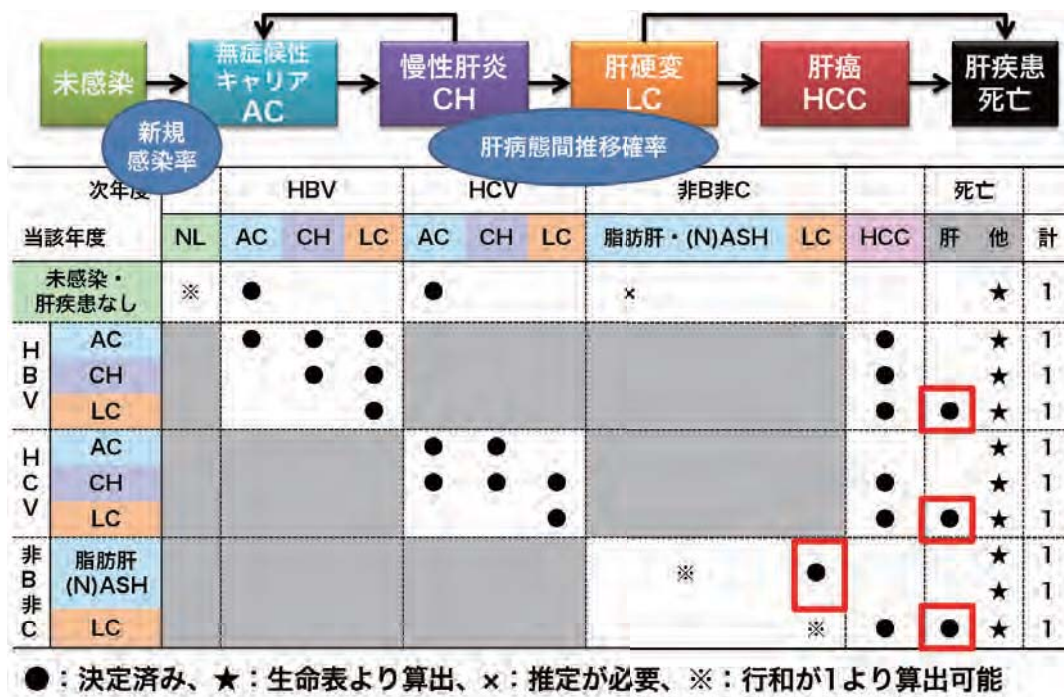


図 2. 肝病態間の推移確率行列（病因別に配列）
（今年度は赤枠の部分を推定した）

C. 研究結果

1. 肝硬変（B型、C型）から死亡（全死因）への推移確率

1981-84年に国立病院肝疾患共同研究が行った肝硬変544例に基づく報告⁴には、「肝硬変の5年生存率は70%、10年生存率は45%、でB型とC型で有意差は認められなかった」であった。5年生存率70%を元に、研究方法で示した公式により、肝硬変から死亡（全死因）の1年推移確率を推定すると6.885%であった。同様に、10年生存率45%を基に推移確率を推定すると7.675%であった。以上のことから、肝硬変から死亡（全死因）の推移確率は7.0%程度であると考えられた。

2. 非アルコール性肝疾患（NASH, NAFLD）

から肝硬変への推移確率

日本肝臓学会のガイドライン⁴によると、「NAFLDの10~20%がNASHで、治療介入がない場合は5~10年で、NASHの5~20%が肝硬変症例に推移する」とある。このことから、7年で12%がNASHから肝硬変に推移すると仮定すると、1年間でNASHから肝硬変への推移確率は推定1.81%となった。また、提示された範囲で感度分析を行うと、推移確率の最大値は4.36%（5年で20%が推移する場合）、最小値は0.51%（10年で5%が推移する場合）であった。NASHから肝硬変への推移確率は2.0%程度であると考えられた。

3. 非アルコール性肝硬変から肝癌への推移確率

日本肝臓学会のガイドライン^[2]によると、「NASH 肝硬変では、肝細胞癌 5 年発癌率は 11.3%、5 年生存率は 75.2%、死因は肝細胞癌 47%、肝不全 25%であった」とある。これを元に、肝硬変から肝癌への 1 年推移確率を推定すると 5.54%となった。

まとめ

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率・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、3 年間を通じて、数理モデルのパラメータとして収集可能な資料を一通り提示できた。これらは、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、大規模調査を基に数理疫学的手法により推定したものなど貴重なものである。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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akita T, Tanaka J, Ohisa M, Sugiyama A, Nishida K, Inoue S, Shirasaka T, Predicting future blood supply and demand in Japan with a Markov model: application to the sex-age specific probability of blood donation. , Transfusion, in press, .
2. 海嶋照美、藤井紀子、永島慎太郎、片山恵子、神山道信、大熊博、田中純子、高感度 HBs 抗原測定試薬(BLEIA 法)を用いた検出性能に関する評価, 肝臓, 57(1):42-44, 2016.
3. Muzembo BA, Akita T, Matsuoka T, Tanaka J, Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection in the Democratic Republic of Congo, Public Health, in press, .
4. Matsumoto M, Takeuchi K, Tanaka J, Tazuma S, Inoue K, Owaki T, Iguchi S, Maeda T, Follow-up study of the regional quota system of Japanese medical schools and prefecture scholarship programmes: a study protocol, BMJ Open , 6:e011165 , 2016.
5. Morimoto H, Ide K, Tanaka Y, Ishiyama K, Ohira M, Tahara H, Akita T, Tanaka J, Ohdan H, Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation, Human Immunology, 77(6):456-63, 2016.
6. Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, Kan H, Uchida T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Miki D, Kawaoka T, Abe H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Akita T, Tanaka J, Chayama K, Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones, Journal of Infection, 72(1):91-102, 2016.
7. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S,

- Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J, Viral eradication reduces al-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis, *Liver International*, 36(6):817-26, 2016.
8. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kirishima S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yamada T, Tanaka J, HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics, *Journal of Hepatology*, 65(1):48-56, 2016.
 9. 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*, in press:doi: 10.1111/jgh.13473, .
 10. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J, Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index, *Journal of Gastroenterology*, 51(4):380-389, 2016.
 11. Mukaida K, Hattori N, Iwamoto H, Onari Y, Nishimura Y, Kondoh K, Akita T, Tanaka J, Kohno N, Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: A 57-year follow-up cohort study. , *Occupational and Environmental Medicine*, in press, .
 12. Asao T, Oki K, Yoneda M, Tanaka J, Kohno N, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients, *ENDOCRINE JOURNAL*, 63(2):119-126, 2016.
 13. Hosoi T, Kohda T, Matsuzaki S, Ishiguchi M, Kuwamura A, Akita T, Tanaka J, Ozawa K, Key role of HSP90 in leptin-induced STAT3 activation and feeding regulation, *British Journal of Pharmacology*, 173(15):2434-2445, 2016.
 14. Harada Y, Akita T, Takenaka J, Nakamura-Kadohiro Y, Tanaka J, Kiuchi Y, Reproducibility of optic disk evaluation in supine subjects with a Heidelberg Retina Tomograph II laser tomographic scanner, *Clinical Ophthalmology*, 24(10):1617-1622, 2016.
- 総説**
1. 田中純子, ウイルス肝炎の最新疫学～肝炎対策と患者数の動向～, *Pharma Medica*, 34(2):9-13, 2016.
 2. 田中純子, わが国における HBV 感染の疫学, *臨牀 消化器内科*, 31(3):261-268, 2016.
 3. 田中純子, 初回献血者および健診受診者集団における HBs 抗原陽性率の現状, *病原微生物検出情報(月報)*, 37(8):2-5,

2016.

4. 田中純子、杉山文、大久真幸、秋田智之、
疫学的視点からみた肝炎ウイルス患者に
関する現状と対策，臨床病理，
64(4):465-470, 2016.

引用文献

- [1] 国立病院肝疾患共同研究，肝硬変の経過と予後の研究，医療 45, 959-964, 1991
- [2] 日本肝臓学会編，NASH・NAFLD 診療ガイドライン 2010，東京:文光堂, 2010