

## 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 26—28 年度 総合研究報告書

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。

平成 26 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）に基づき、腫瘍サイズのモデル式を推定した。

平成 27 年度は、班全体で構築している肝炎・肝癌の自然史モデルについて疫学資料やモデルの評価を行った。

肝癌罹患までのシミュレーション実施について、HBV・HCV のウイルス性肝疾患では、これまでの疫学研究で得られた HBV・HCV 新規発生率、病態推移確率等の資料によりほぼ実施可能であると考えられた。一方、非ウイルス性肝疾患では、引き続き資料の収集およびパラメータ設定が必要である。腫瘍のシミュレーション実施に関して、腫瘍の数、サイズ、脈管浸潤に関するモデルはほぼ完成しているが、実際のデータとの適合については不明である。肝癌罹患以降のシミュレーション実施については、性、年齢、肝癌 Stage、Child-Pugh、癌由来（HBV・HCV・NBNC）を目的変数とした Logistic モデルあるいは Cox 比例ハザードモデルであり、資料の収集が必要であった。

平成 28 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、これ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臓（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。肝臓の病因については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、肝臓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ともに26.2%と依然低いままである。

肝炎・肝臓対策において、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。肝炎・肝臓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（肝炎ウイルスや肝臓患者有病率、肝炎ウイルス新規感染率、肝臓病態間の推移確率）

の収集、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、および数理モデルの臨床的評価を行った。

## B. 研究方法

### 1) 肝炎・肝臓についての疫学資料の収集および1年累積肝硬変罹患率などのパラメータの推定

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、厚労省研究班報告書、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、肝臓患者数）
- (2) 自然史に関するパラメータ（HBVキャリア・HCVキャリアの肝臓病態間の推移確率）
- (3) 肝臓のステージ、肝臓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) 非ウイルス性肝臓患者に関するパラメータ
- (7) 肝硬変（B型、C型）から死亡（全死因）への推移確率
- (8) 非アルコール性肝臓患者（NASH, NAFLD）から肝硬変への推移確率
- (9) 非アルコール性肝硬変から肝臓癌への推移確率

(7)~(9)については、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。

## 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・肝癌）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癌罹患までの肝病態推移のモデル
- (2) 肝癌罹患後のステージや肝障害度のモデル
- (3) 肝癌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

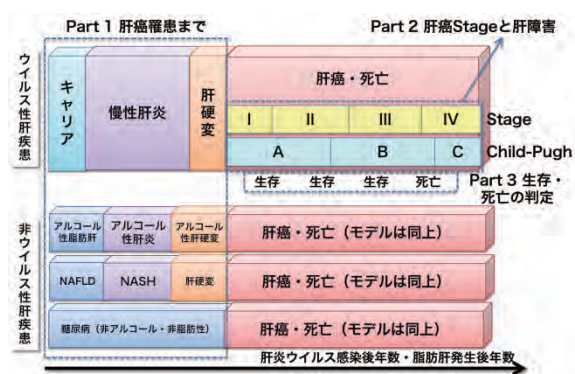


図 1. 肝病態推移の数理モデルの全体像

図 1 の全体像を基にした本研究班での肝炎・肝癌の自然史モデルでは図 2 の通りであり、「肝臓の状態 (図 3)」、「腫瘍の発生」を独立に考えている。本分担研究では、この数理モデルにおいて患者数推定に必要な疫学資料と数理モデル自体についての以下のパートごとに評価を行った。

- 1) 肝癌罹患以前のモデリング
- 2) 肝癌罹患時の Stage 等の決定
- 3) 死亡判定

なお、本報告書では「発見されていないがん」を「腫瘍」と定義した。



図 2. 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)

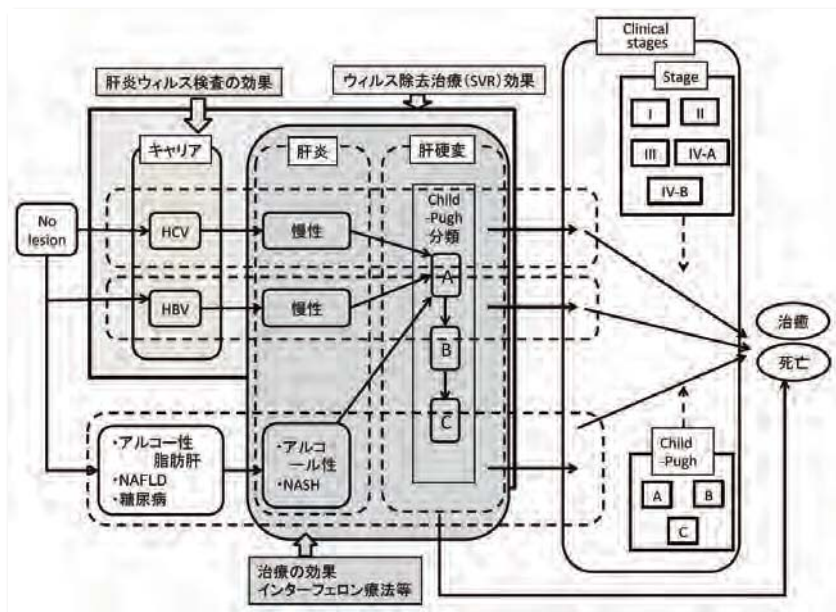


図 3. 本研究班で検討している「肝臓の状態」の数理モデル

### 3) 肝癌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) の肝癌腫瘍サイズの推移(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・肝癌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。

また、疫学資料を基にパラメータ推定を行った結果を(1)~(3)に示した。

(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<sup>1)</sup>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、後述の補遺の公式により、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<sup>2)</sup>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臓への推移確率

日本肝臓学会のガイドライン<sup>3)</sup>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、肝硬変から肝臓への 1 年推移確率を推定すると 5.54%となった。

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（アルコール性を除く）、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（無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌）間の推移確率	【別表 6】	厚労省肝炎疫学班報告書 2013 <sup>6)</sup>



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. *Intervirology*, **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(平成26年度)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4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、慢性肝炎から肝癌の5つのパスを想定した。また、SVR後の肝癌罹患のケースもあるため、SVRやHCV RNA自然消失後の肝癌罹患を示すパスも設定した。

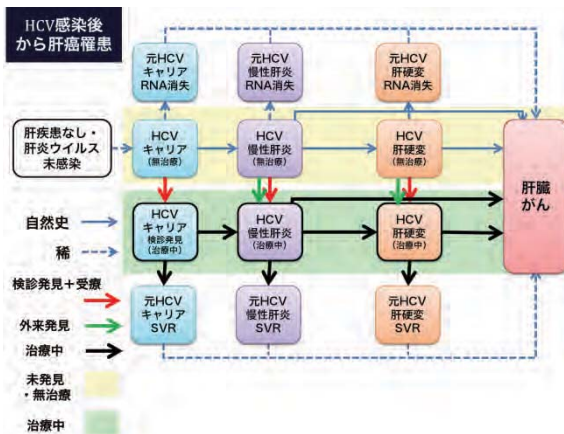


図4. HCV キャリアの病態推移の数理モデル

#### ② HBV キャリアの病態推移

図5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癌罹患例があること、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。

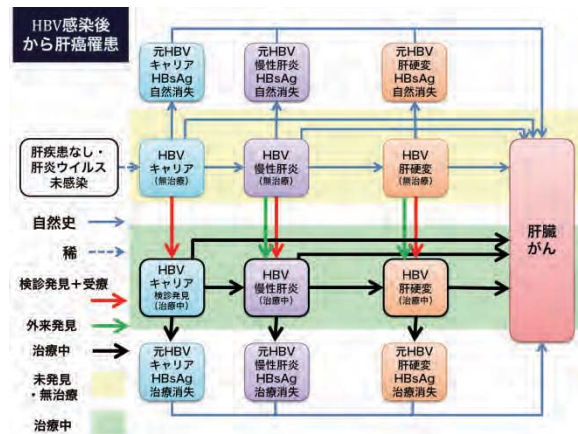


図5. HBV キャリアの病態推移の数理モデル

#### ③ 非ウイルス性肝疾患患者の病態推移

図6に非ウイルス性肝疾患から肝癌罹患が起り得る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癌罹患である。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。

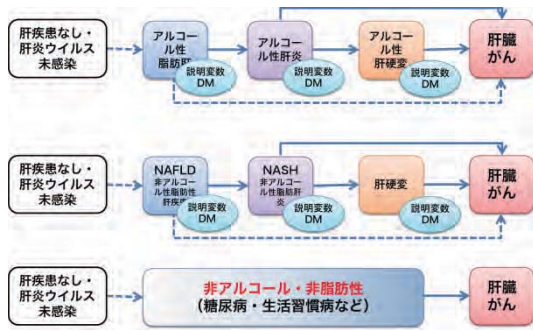


図 6. 非ウイルス性肝疾患患者の病態推移の数理モデル

## (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 7 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。

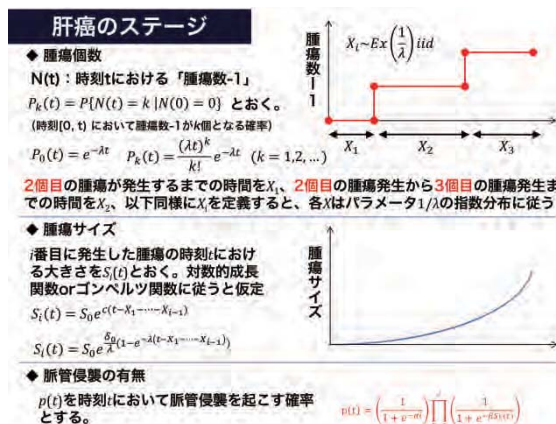


図 7. 肝臓がんのステージを決定する 3 要因の数理モデル

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：

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

平成 27 年度の行った、モデルの評価にして (1)~(3) に示す。

## (1) 肝癌罹患以前のモデリング

### (i) 肝癌罹患までの肝臓の状態の推移 (図 2-①)

<モデル>

- 未感染 NL、無症候性キャリア AC、慢性肝炎 CH、肝硬変 LC、肝癌 HCC の推移は、個体ごとに推移確率により決定する。

<パラメータ>

- NL から AC への推移確率は HBV・HCV 新規発生率 (incidence) により判定する (表 7・表 8)
- AC、CH、LC、HCC 間の推移確率は 供血者集団における肝炎の病態推移確率により判定する (表 9・表 10)

表 6. 肝病態間の推移確率行列（病因別に配列）

次年度		HBV			HCV			NBNC			死亡			
当該年度	NL	AC	CH	LC	AC	CH	LC	脂肪肝	(N)ASH	LC	HCC	肝	他	計
未感染・ 肝疾患なし	※	●			●			×					★	1
H B V	AC	●	●	●							●		★	1
	CH		●	●							●		★	1
	LC			●							●	×	★	1
H C V	AC				●	●							★	1
	CH				●	●	●				●		★	1
	LC						●				●	×	★	1
N B N C	脂肪肝							※	×	×			★	1
	(N)ASH								※	×			★	1
	LC									※	×	×	★	1

●：本報告書掲載、★：生命表より算出、×：推定が必要、※：行和が1より算出可能

表 7. 供血者集団における HBV 新規感染率 (Tanaka, Intervirology 2008)

HBV	供血者数	観察人年	新規感染	罹患率 (10 万人年)
Men	161,830	464,943	16	3.44 (1.97-5.59)
≤19	13,388	15,870	0	0 (0.00-23.24)
20-29	40,658	110,115	7	6.36 (2.56-13.10)
30-39	41,831	130,452	5	3.83 (1.24-8.94)
40-49	36,833	119,144	2	1.68 (0.20-6.06)
50-59	23,270	73,012	2	2.74 (0.33-9.90)
≥60	5,850	16,349	0	0 (0.00-22.56)
Women	147,422	398,392	8	2.01 (0.87-3.96)
≤19	20,317	24,484	0	0 (0.00-15.07)
20-29	45,289	124,623	6	4.81 (1.77-10.48)
30-39	29,576	86,541	1	1.16 (0.03-6.44)
40-49	24,760	77,483	1	1.29 (0.03-7.19)
50-59	20,867	66,821	0	0 (0.00-5.52)
≥60	6,613	18,440	0	0 (0.00-20.01)

表 8. 供血者集団における HCV 新規感染率 (Tanaka, Intervirology 2008)

HCV	供血者数	観察人年	新規感染	罹患率 (10 万人年)
Men	161,691	464,382	5	1.08 (0.35-2.51)
≤19	13,404	15,881	0	0 (0.00-23.23)
20-29	40,692	110,181	1	0.91 (0.02-5.06)
30-39	41,827	130,403	0	0 (0.00-2.83)
40-49	36,802	118,983	1	0.84 (0.02-4.68)
50-59	23,176	72,766	1	1.37 (0.03-7.66)
≥60	5,790	16,169	2	12.37 (1.50-44.69)



Women	147,100	397,459	11	2.77	(1.38-4.95)
≤19	20,333	24,499	0	0	(0.00-15.06)
20-29	45,291	124,647	4	3.21	(0.87-8.22)
30-39	29,561	86,482	2	2.31	(0.28-8.35)
40-49	24,683	77,293	1	1.29	(0.03-7.21)
50-59	20,727	66,404	4	6.02	(1.64-15.42)
≥60	6,505	18,134	0	0	(0.00-20.34)

表 9. 広島県において献血を契機に見出された HCV キャリアの肝病態間の推移確率  
(unpublished data, 厚労省田中純子班)

当該年度 \ 次年度	男性					女性				
	AC	CH	LC	HCC	*	AC	CH	LC	HCC	*
<b>Starting Age: 20-29 years</b>										
無症候性キャリア AC	85.71	14.29	0.00	0.00	0.00	93.06	6.94	0.00	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
<b>Starting Age: 30-39 years</b>										
無症候性キャリア AC	85.32	14.68	0.00	0.00	0.00	97.76	2.24	0.00	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	0.43	99.57	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
<b>Starting Age: 40-49 years</b>										
無症候性キャリア AC	89.51	10.49	0.00	0.00	0.00	94.07	5.93	0.00	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	0.00	99.72	0.00	0.28	0.00	0.00	99.59	0.41	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
<b>Starting Age: 50-59 years</b>										
無症候性キャリア AC	89.29	10.71	0.00	0.00	0.00	90.22	9.59	0.00	0.00	0.19
慢性肝炎 CH	0.00	99.06	0.63	0.31	0.00	0.00	99.18	0.82	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	66.67	33.33	0.00	0.00	0.00	95.24	4.76	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
<b>Starting Age: 60- years</b>										
無症候性キャリア AC	95.45	4.04	0.00	0.00	0.51	91.38	8.62	0.00	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	0.46	98.15	0.00	1.39	0.00	0.52	97.41	1.55	0.52	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	75.00	25.00	0.00	0.00	0.00	92.11	7.89	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00

AC, asymptomatic carrier state; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; \*HCV RNA 自然消失

表 10. 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	男性				女性			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
<b>Starting Age: 10-19 years</b>								
無症候性キャリア AC	98.86	0.57	0.00	0.00	99.39	0.61	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	1.15	98.85	0.00	0.00	2.47	97.53	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00



<b>Starting Age: 20-29 years</b>									
無症候性キャリア AC	99.70	0.30	0.00	0.00	99.29	0.71	0.00	0.00	
慢性肝炎 CH	0.83	97.50	1.67	0.00	3.81	96.19	0.00	0.00	
肝硬変 LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting Age: 30-39 years</b>									
無症候性キャリア AC	99.02	0.61	0.00	0.00	98.62	0.83	0.00	0.00	
慢性肝炎 CH	4.04	94.72	0.62	0.31	4.00	96.00	0.00	0.00	
肝硬変 LC	0.00	0.00	99.08	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting Age: 40-49 years</b>									
無症候性キャリア AC	97.32	0.43	0.00	0.09	99.08	0.00	0.00	0.00	
慢性肝炎 CH	2.59	94.04	2.85	0.52	4.08	95.24	0.68	0.00	
肝硬変 LC	0.00	0.00	96.81	2.79	0.00	0.00	92.11	2.63	
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting Age: 50-59 years</b>									
無症候性キャリア AC	97.43	0.29	0.10	0.00	98.12	0.40	0.00	0.10	
慢性肝炎 CH	4.33	92.33	0.67	2.67	4.44	91.85	3.70	0.00	
肝硬変 LC	0.00	0.00	92.04	6.64	0.00	0.00	91.30	5.80	
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting Age: 60-69 years</b>									
無症候性キャリア AC	97.06	0.00	0.00	0.23	97.69	0.12	0.12	0.00	
慢性肝炎 CH	7.69	87.91	2.20	2.20	1.23	92.59	1.23	4.94	
肝硬変 LC	0.00	0.00	91.24	4.38	0.00	0.00	91.07	5.36	
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting Age: 70- years</b>									
無症候性キャリア AC	98.07	0.00	0.00	0.00	97.96	0.00	0.00	0.00	
慢性肝炎 CH	0.00	92.31	0.00	7.69	2.33	97.67	0.00	0.00	
肝硬変 LC	0.00	0.00	92.16	3.92	0.00	0.00	95.00	5.00	
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	

AC, asymptomatic carrier state; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma

#### <問題点・課題>

- HBV・HCV 新規発生率は、1 年累積罹患率でなく、人年法で算出されているので、厳密には推移確率とは異なっている。
- 本モデルでは HBs 抗原自然消失や HCV RNA 自然消失について考慮されていない。
- また、Tanaka (2003)では集団に対して推移確率を適用した推定を行い、推定値と実測値との適合度について検討を行っているが、本研究では個人に対して推移確率をパラメータとした多項

乱数に基づいたシミュレーションを行うため、実測値との近さやばらつきの評価などが必要である。

- (ii) 持続感染時に、腫瘍の生涯発生個数および各腫瘍の腫瘍発生年齢の決定 (図 1-②, 1-③)

#### <モデル>

- Zero-inflated-Poisson model により決定する (坂本)

#### <パラメータ推定のための資料の出典>

- 厚生労働省簡易生命表
- 国立がん研究センター がん情報サービス

● 第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告  
 <問題点・課題>

- 腫瘍の個数について、実データでは発見可能なサイズに達してないあるいは見落としの可能性はある。

(iii) 腫瘍の成長および脈管浸潤の有無の決定  
 (図 1-④)

<モデル>

- 腫瘍の成長は Doubling time+成長曲線 (福井) により、浸潤の有無は二項分布 (加茂) により決定する。

<パラメータ>

- 腫瘍の成長のデータは PubMed・医中誌でキーワード: HCC、doubling time で検索した 83 文献からヒトの腫瘍サイズと doubling time が掲載されているもので症例数が多かった京都府立医科大学附属病院 (表 1) のデータから推定する。

<問題点・課題>

- 成長曲線において腫瘍サイズの初期値をどのように設定するのか。
- Stage IV B を決定する「遠隔転移」に関するモデリングは未着手である。

表 6. 京都府立医科大学附属病院の肝癌患者 34 名の腫瘍サイズ (Nakamura, Table 1 より抜粋)

No.	Age	Sex	Virus	Stage	Size 1		Size 2		DT	Interval
1	63	F	C	1	27	× 21	29	× 25	274	146
2	71	F	NC	2	24	× 23	35	× 20	255	131
3	54	F	C	1	21	× 17	27	× 20	201	180
4	75	M	C	1	33	× 25	42	× 31	185	183
5	56	F	C	2	21	× 20	24	× 23	184	109
6	80	M	C	1	18	× 16	30	× 20	154	245
7	77	M	C	1	25	× 21	39	× 25	142	191
8	76	M	C	2	12	× 13	16	× 19	141	252
9	70	M	C	2	25	× 23	32	× 28	136	131
10	60	F	C	2	26	× 21	35	× 32	120	189
11	68	F	B	1	20	× 23	30	× 32	93	148
12	78	F	C	1	29	× 26	32	× 29	91	41
13	75	M	C	2	12	× 8	19	× 17	91	239
14	67	M	C	1	11	× 9	17	× 14	82	155
15	65	F	C	2	21	× 22	29	× 25	79	77

16	66	M	C	2	15	×		2	×	19	78	112
17	60	M	C	1	8	×	8	1	×	11	76	133
18	56	F	C	3	44	×	37	4	×	46	73	45
19	69	F	C	2	23	×	19	2	×	29	73	80
20	55	M	C	2	11	×		2	×	13	63	124
21	58	F	C	3	12	×	16	2	×	27	52	133
22	73	F	C	2	23	×		3	×	25	47	51
23	74	M	BC	1	35	×	39	5	×	41	45	43
24	65	M	C	1	34	×	30	2	×	38	45	60
25	59	F	C	1	47	×	31	5	×	44	43	46
26	78	F	C	2	26	×	21	4	×	26	38	44
27	68	M	C	1	18	×		3	×		36	182
28	77	M	C	2	20	×	16	5	×	21	34	36
29	77	M	C	2	18	×	15	2	×	26	33	74
30	63	M	C	2	10	×	10	9	×	49	31	224
31	70	M	C	1	59	×	38	5	×	47	31	20
32	69	M	C	1	52	×	37	6	×	47	25	13
33	63	M	C	1	28	×	30	4	×	50	20	48
34	63	F	C	1	4	×	3	5	×	47	17	191

## (2) 肝癌罹患時の Stage 等の決定

<モデル>

肝癌に罹患した時の肝臓の腫瘍の状態から Stage を、また性別および罹患時年齢から Child-Pugh を決定する (図 1-⑤)

- 肝癌の Stage は表 6 により決定する。
- Child-Pugh 分類の定義は表 7 に示す

通りだが、シミュレーションではこれを用いずに肝癌発見時の性・年齢階級別にみた Child-Pugh 分類の度数分布によりランダムに決定する。

<問題点・課題>

- Stage IV B を決定する「遠隔転移」に関するモデルが未着手である。

表 7. 肝癌の Stage の決定方法