

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

ウイルス肝炎の自然史モデル構築とシミュレーションによる 2000-2015 年の肝
炎・肝癌対策の政策評価に関する研究

研究分担者 秋田智之 広島大学大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 講師
研究協力者 伊森 晋平 広島大学大学院先端理工系科学研究科 准教授
研究協力者 田中 純子 広島大学大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 教授

研究概要

本研究では、これまで行われてきた肝炎・肝癌対策の効果を数理シミュレーションで評価することを目的に、ウイルス性肝炎（B 型、C 型）に関する自然史モデルを構築し、これまでの疫学資料、政府統計資料、日本肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドライン、同 C 型肝炎ガイドラインをもとに数理モデルのパラメータを設定した。

厚生労働省は、肝炎ウイルスキャリア数について厚労省肝炎疫学研究班（研究代表者：吉澤浩司、田中純子）が提示した 2000 年時点の 64 歳以下の潜在キャリア数をもとに、日本における肝炎ウイルスキャリア数を 300~360 万人（2000 年時点）と公表している。その後の、2000 年から 2015 年までの肝炎ウイルス持続感染者（キャリア）数のシミュレーションを 2 通りの方法で行った：

シナリオ 1) 2000 年の肝炎ウイルス検査受検・医療機関受療率、抗ウイルス療法著効率、肝癌死亡率のままで 2015 年まで推移

シナリオ 2) 2015 年までの治療著効率の改善状況などを反映させて推移

2 つのシナリオの undiagnosed carriers、Patients、Total のキャリア数の推移を比較すると、HBV キャリア数はほぼ同じであったが、HCV キャリア数は 2008 年ごろから差がみられ、2015 年にはその差が 20.8 万人と推定された。この差は、2000 年以降の肝炎対策、治療の進歩による減少を一部反映しているものと考えられた。

A. 研究目的

2015 年の悪性新生物による年間死亡者数は 37.0 万人であり、その中で「肝および肝内胆管」（肝癌）による死亡は 28,889 人となっている。悪性新生物の部位別順位では肝癌は男性 4 位、女性 6 位、全体 5 位となっている（平成 27 年人口動態統計）。肝癌の主病因は C 型肝炎ウイルス（HCV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）への持続感染であり、2013 年時点では全肝癌死亡のうち HCV によるものが 49%、HBV によるものが 14%であった（日本肝癌研究会「第 22 回全国原発性肝癌追跡調査報告」をもとに厚労省肝炎疫学研究班が推計）。わが国では 1986 年の B 型肝炎ウイルス母子感染防止事業、1990 年の献血スクリーニングへの HCV 抗体検査導入、2002 年の老人保健事業（2008 年以降健康増進

事業）に基づく肝炎ウイルス検査導入、2008 年の肝炎対策基本法の制定など、世界に先駆けて肝炎対策を行ってきた。また、C 型肝炎ウイルスの発見以降、インターフェロン、ペグインターフェロン・リバビリン併用、PegIFN・REB・テラプレビル 3 剤併用が次々登場し、2014 年に登場したインターフェロンフリーの DAA のウイルス学的著効率（SVR 率）は 95%を超えている。しかしながら、これらの肝炎・肝癌対策や治療の進歩により肝炎ウイルス時速感染者（キャリア）数や肝癌死亡数に与えた効果の検証を、コホート研究などで明らかにすることは困難である。その方法の一つとしてがんの自然史数理モデルを用いる方法がある。肝癌の検診である「肝炎ウイルス検査」は、他のがん検診のようにがんの早期発

見を目的としたものではなく、肝炎ウイルス持続感染者（キャリア）への抗ウイルス治療により、発癌そのものを予防することを目的としている。従って、肝癌のシミュレーション研究においては、肝癌そのものだけではなく、肝癌の前段階である無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変を含めた肝病態の推移についてモデル化することが重要である。

本分担研究では、肝炎ウイルス受検勧奨や検査陽性者への医療機関受領勧奨等の肝炎・肝癌対策の効果を検証するために、肝炎ウイルス持続感染の数理モデルを構築し、数理シミュレーションに基づく2000年以降の肝炎対策や治療の進歩による肝炎ウイルス時速感染者（キャリア）数の減少、肝炎ウイルス由来の肝癌死亡数の低下を推定した。

B. 研究方法

1) 肝病態の定義

肝炎ウイルス感染後の病態は、① 無症候性キャリア、② 慢性肝炎、③ 肝硬変、④ 肝細胞癌 の4つとした。

2) Undiagnosed carriers, Patients の定義

厚労省肝炎疫学研究班（研究代表者：田中純子）では、社会に存在する肝炎ウイルス持続感染者（キャリア）を以下の4つに分類している。

- ① 自身の感染を知らないまま、社会に潜在しているキャリア（潜在キャリア）
- ② 患者として医療機関に通院・入院しているキャリア
- ③ 自身の感染を知ったが医療機関を受診していないキャリア（未受診キャリア）
- ④ 新規感染

本研究では、2000年以降の新規感染が低率であること、および未受診キャリアの病態進行は潜在キャリアのものと変わらないことから、④を0とし、①と③を合わせて「undiagnosed carriers」と定義した。

3) 肝炎ウイルスキャリア自然史の数理モデル

図1にHCV、HBVの自然史モデルのパス図を示した。感染後、undiagnosed carrierの中で肝病態が進行し、医療機関受診後にPatientに移動する。抗ウイルス療法の適用はPatientsの慢性肝炎のみで、治療後SVRとなるか、非著効でPatientにとどまるかが決まる。肝癌からは肝癌死亡、他の状態からは他死因死亡のパスを仮定した

4) 初年度（2000年）のキャリア数

肝炎疫学研究班が推計した64歳以下の潜在キャリア数を基に厚労省が算出した2000年時点の潜在キャリア、患者数を基にした。

5) パラメータとシナリオの設定

シミュレーションに用いたパラメータを表1に示した。シナリオ1)では2000年の肝炎ウイルス検査受検・医療機関受療率、抗ウイルス療法著効率、肝癌死亡率のままで2015年まで推移した場合、シナリオ2)では2015年までの治療著効率の改善状況などを反映させて推移した場合のキャリア数のシミュレーションを行い、2つのシナリオの差を比較した。

C. 研究結果

シナリオ別にundiagnosed carriers、Patients、Totalのキャリア数の推移を図2に示した。2つのシナリオでは、HBVキャリア数はほぼ同じであったが、HCVキャリア数は2004年ごろから差がみられ、2015年にはその差が21.5万人と推定された。また、年間のHBV・HCV由来肝癌死亡者数を比較すると、2012年ごろから差がみられ、シナリオ2では2015年時点で0.4万人肝癌死亡が少ないと推定された。

D. 考察・E. 結論

本研究では、ウイルス性肝炎（B型、C型）に関する自然史モデルを構築し、これまでの疫学資料、政府統計資料、日本

肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドライン、同 C 型肝炎ガイドラインをもとに数理モデルのパラメータを設定した。

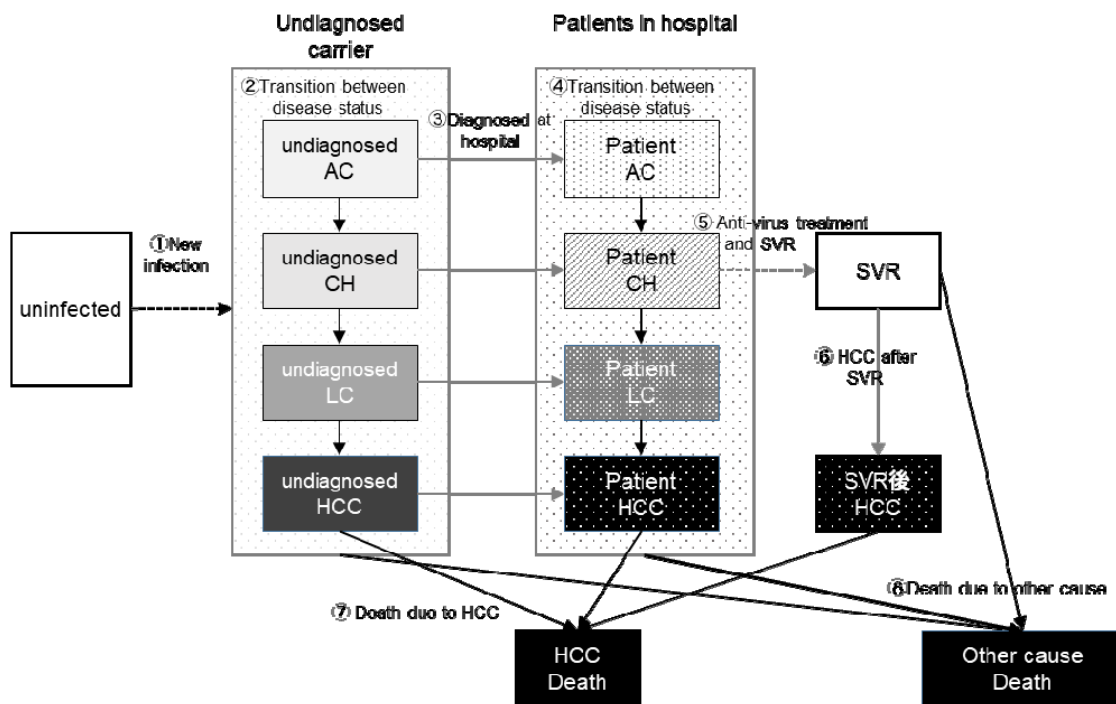
さらに、2 つのシナリオを比較すると HCV キャリア数は 2008 年ごろから差がみられ、2015 年にはその差が 27.7 万人と推定された。この差は、この期間の肝炎対策、治療の進歩による減少を示していると考えられた。

本研究は数理疫学的手法を用いて、2000 年以降の肝炎・肝癌対策の効果の量的評価を行ったものであり、本手法は他の部位の癌の対策による効果評価などにも用いることが可能と考えられた。

F. 研究業績

特になし

a) HCV model



b) HBV model

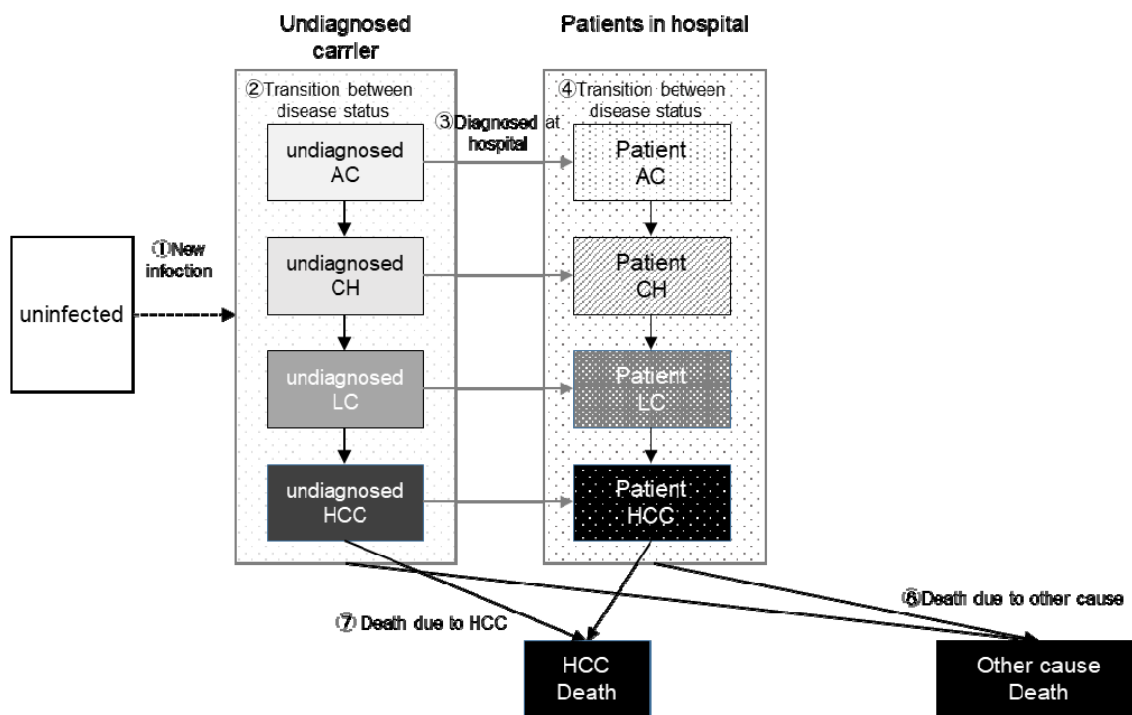


図 1. 肝炎ウイルスキャリアの自然史

表 1. HCV のシミュレーションシナリオとパラメータの設定

	シナリオ1	シナリオ2
①新規感染	なしと仮定	同左
②④潜在キャリア・患者 (非SVR) の病態推移確率	献血・検診を契機に見いだされたキャリア の cohorts から得られた性・年齢階級 別病態推移確率 (Tanaka: JMV, 2003)	同左
③医療機関受診率 (潜在→ 患者の移行割合)	0.5%/年 (2000-2015)	2.0%/年 (2000-2011) 2.5%/年 (2012-2015)
⑤-1抗ウイルス療法(IFN・ DAA)治療対象	慢性肝炎 (2000-2015)	慢性肝炎 (2000-2014) 慢性肝炎CH+肝硬変LC (2015)
⑤-2抗ウイルス療法(IFN・ DAA)治療割合	15%/年	15%/年 (2000-2011) 30%/年 (2012-2015)
⑤-3抗ウイルス療法SVR	20% (2000-2015) (Sibley: JVH, 2015の1992-97年のSVR率)	20% (2000-2003) 40% (2004-2011) 65% (2012-2013) 80% (2014) 85% (2015) (Sibley: JVH, 2015)
⑥SVR後の肝癌	0.8%/年 (JSH GL引用論文から算出)	同左
⑦肝癌死亡	27.5% (地域がん登録97-99)	27.5% (2000-2011、地域がん登録97-99) 25.5% (2012) 21.5% (2013) 19.5% (2014) 17.5% (2015)
⑧他死因死亡	性・年齢別全死因死亡率 (人口動態統計 2000-2015)	同左

表 2. HBV のシミュレーションシナリオとパラメータの設定

	シナリオ1	シナリオ2
①新規感染	なしと仮定	なしと仮定
②④潜在キャリア・患者 の病態推移確率	検診を契機に見いだされたキャリアの cohorts から得られた性・年齢階級別 病態推移確率 (Yamasaki: JMV, 2018)	同左
③医療機関受診率	0.5%/年 (2000-2015)	2.0%/年 (2000-2011) 2.5%/年 (2012-2015)
⑦肝癌死亡	18.9% (地域がん登録97-99)	18.9% (2000-2011、地域がん登録97-99) 17.0% (2012) 12.6% (2013-2015)
肝硬変死亡	なしと仮定 (他死因死亡と同率)	なしと仮定 (他死因死亡と同率)
⑧他死因死亡	性・年齢別全死因死亡率 (人口動態統計 2000-2015)	同左

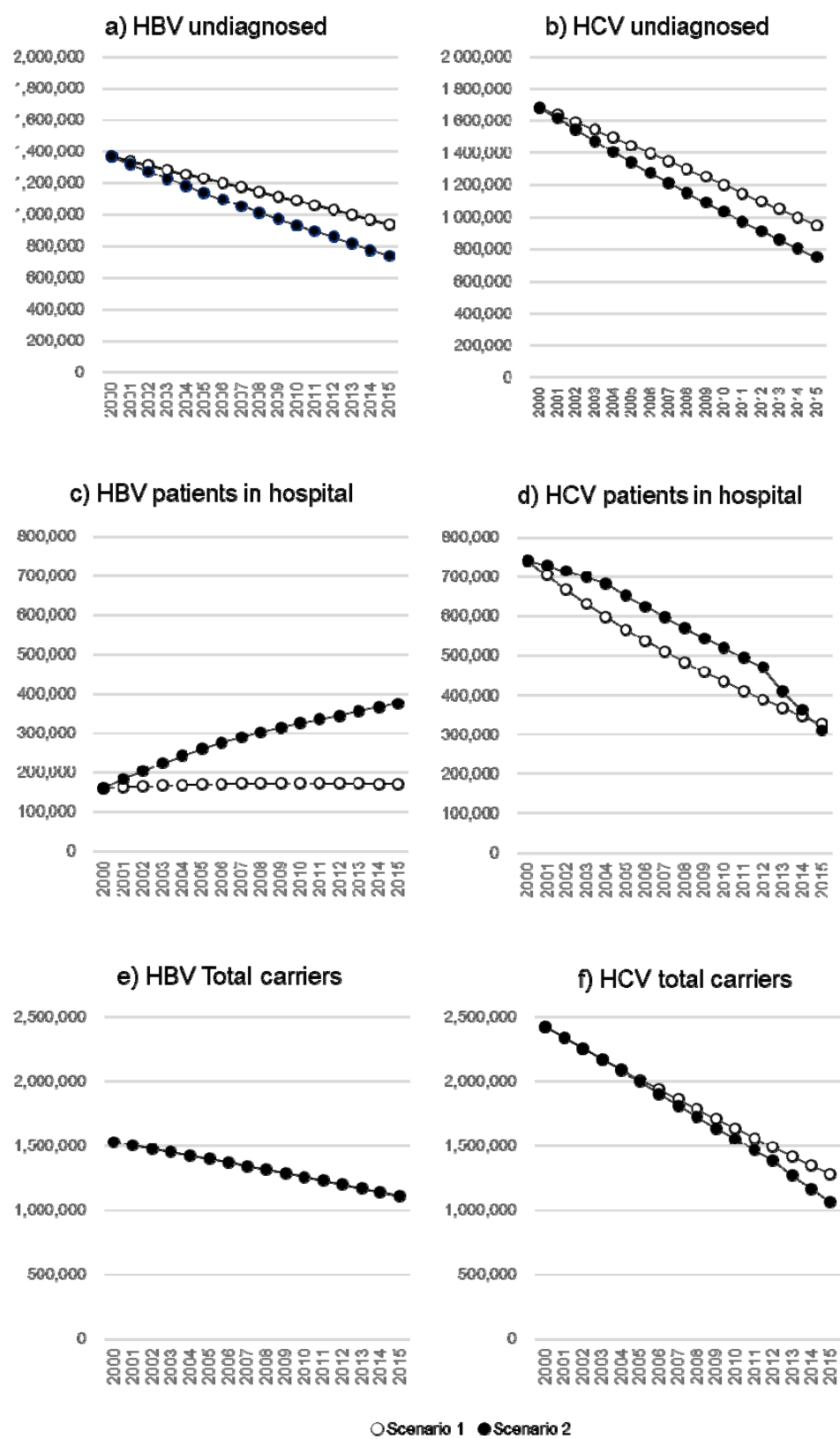


図 2. 数理モデルによる推定肝炎ウイルスキャリア数の推移

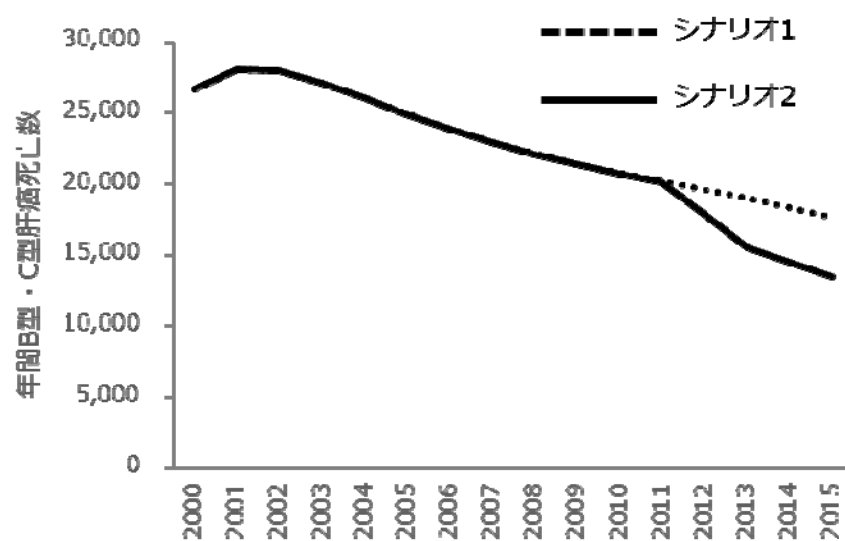


図 3. 数理モデルによる B 型および C 型肝炎推定年間死亡数