

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
研究代表者：片野田 耕太 国立がん研究センターがん対策研究所 部長
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、昨年度までに検証していたウイルス肝炎・肝がんの自然史モデルをもとに、シナリオとアウトカムを詳細に設定し、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、肝炎・肝がん政策や治療の効果検証を試みた。

昨年と同様に、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。以下の 5 つのシナリオを設定した

●シナリオ 1 (2000-fix): 2000 年の受療状況・治療成績のまま 2030 年まで推移した場合

●シナリオ 2 (2006-fix):2000-2006 年の受療状況・治療成績は実際の値とし、2007-2030 年は 2006 年の受療状況・治療成績のまま推移した場合

●シナリオ 3 (2011-fix):2000-2011 年の受療状況・治療成績は実際の値とし、2012-2030 年は 2011 年の受療状況・治療成績のまま推移した場合

●シナリオ 4 (2016-fix):2000-2016 年の受療状況・治療成績は実際の値とし、2017-2030 年は 2016 年の受療状況・治療成績のまま推移した場合

●シナリオ 5 (2020-fix):2000-2020 年の受療状況・治療成績は実際の値とし、2021-2030 年は 2020 年の受療状況・治療成績のまま推移した場合

その結果、2030 年の HCV 総キャリア数は、シナリオ 1 で 48.0 万、シナリオ 2 で 37.7 万、シナリオ 3 で 31.7 万、シナリオ 4 と 5 は 27.5 万と推定され、いずれのシナリオでも低下傾向にあるが、特にシナリオが後の方、すなわち受療状況・治療成績を最近まで反映させたシナリオの方が低値となった。HCV 慢性肝炎、HCV 肝硬変についてもほぼ同じ傾向であった。HCV/HBV 由来肝癌の罹患はいずれのシナリオでも低下傾向にあるが、シナリオ 4 と 5 では低下傾向が著しく推定された。HCV/HBV 由来肝癌についてもいずれのシナリオでも低下傾向にあるが、シナリオ 5 では低下傾向が著しく推定された。また、シナリオ 5 の設定の下で、2016 年の肝癌死亡率と比較すると 2030 年の推定肝癌死亡率は 53%減であった。

75 歳未満年齢調整 HCV/HCV 由来肝癌死亡率については、2016 年にはシナリオ 2 が 4.3/75 歳未満 10 万人に対し、シナリオ 5 は 3.4/75 歳未満 10 万人であり、シナリオ 2、シナリオ 5 とともに単調に減少するが、シナリオ 5 の方がより早く低下すると推定された。一方、全年齢を対象とした場合も同様にシナリオ 5 がシナリオ 2 よりも早く低下していた。

各シナリオ間のアウトカムの差は、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
シナリオは以下の5つとし、各シナリオのパラメータを表1に示した。

・シナリオ1(2000-fix):2000年の受療状況・治療成績のまま2030年まで推移した場合

・シナリオ2(2006-fix):2000-2006年の受療状況・治療成績は実際の値とし、2007-2030年は2006年の受療状況・治療成績のまま推移した場合

・シナリオ3(2011-fix):2000-2011年の受療状況・治療成績は実際の値とし、2012-2030年は2011年の受療状況・治療成績のまま推移した場合

・シナリオ4(2016-fix):2000-2016年の受療状況・治療成績は実際の値とし、2017-2030年は2016年の受療状況・治療成績のまま推移した場合

・シナリオ5(2020-fix):2000-2020年の受療状況・治療成績は実際の値とし、2021-2030年は2020年の受療状況・治療成績のまま推移した場合

また、5つのシナリオの評価アウトカムとして以下を設定した:

- ・HCVキャリア(持続感染者)総数
- ・HBVキャリア総数
- ・C型慢性肝炎患者数(未受診含む)
- ・C型肝炎患者数(未受診含む)
- ・C型・B型由来肝癌罹患数
- ・C型・B型由来肝癌死亡数

さらに、シナリオ2とシナリオ5については以下の指標も比較した

- ・C型・B型由来肝癌年齢調整死亡率(全年齢)
- ・C型・B型由来肝癌年齢調整死亡率(75歳未満)

C. 研究結果

シナリオ別にみた各アウトカムの推移を図2に示した。

2030年の総HCVキャリア数はシナリオ1で48.0万、シナリオ2で37.7万、シナリオ3で31.7万、シナリオ4と5は27.5万であり、いずれのシナリオでも低下傾向にあるが、特にシナリオが後の方、すなわち受療状況・治療成績を最近まで反映させたシナリオの方が低値となった。一方、HBV総キャリア数はシナリオ間で差はみられなかった。

HCV慢性肝炎、HCV肝硬変についてもほぼ同じ傾向であった。HCV/HBV由来肝癌の罹患はいずれのシナリオでも低下傾向にあるが、シナリオ4と5では低下傾向が著しく推定された。HCV/HBV由来肝癌についてもいずれのシナリオでも低下傾向にあるが、シナリオ5では低下傾向が著しく推定された。2016年の肝癌死亡率と比較すると2030年の肝癌死亡率は53%減であった。

75歳未満年齢調整HCV/HCV由来肝癌死亡率については、2016年にはシナリオ2が4.3/75歳未満10万人に対し、シナリオ5は3.4/75歳未満10万人であり、シナリオ2、シナリオ5ともに単調に減少するが、シナリオ5の方がより早く低下すると推定された。一方、全年齢を対象とした場合も同様にシナリオ5がシナリオ2よりも早く低下していた。

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。

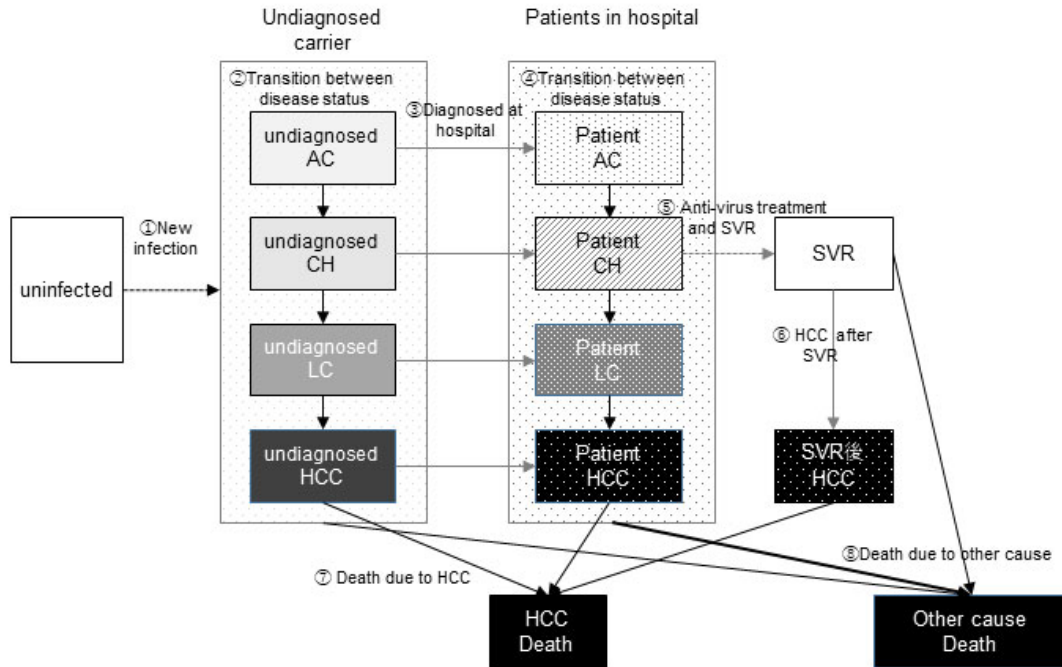
5つのシナリオ間のアウトカムの差は、2000年以降の肝炎対策、治療の進歩による減少を一部反映しているものと考えられた。

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

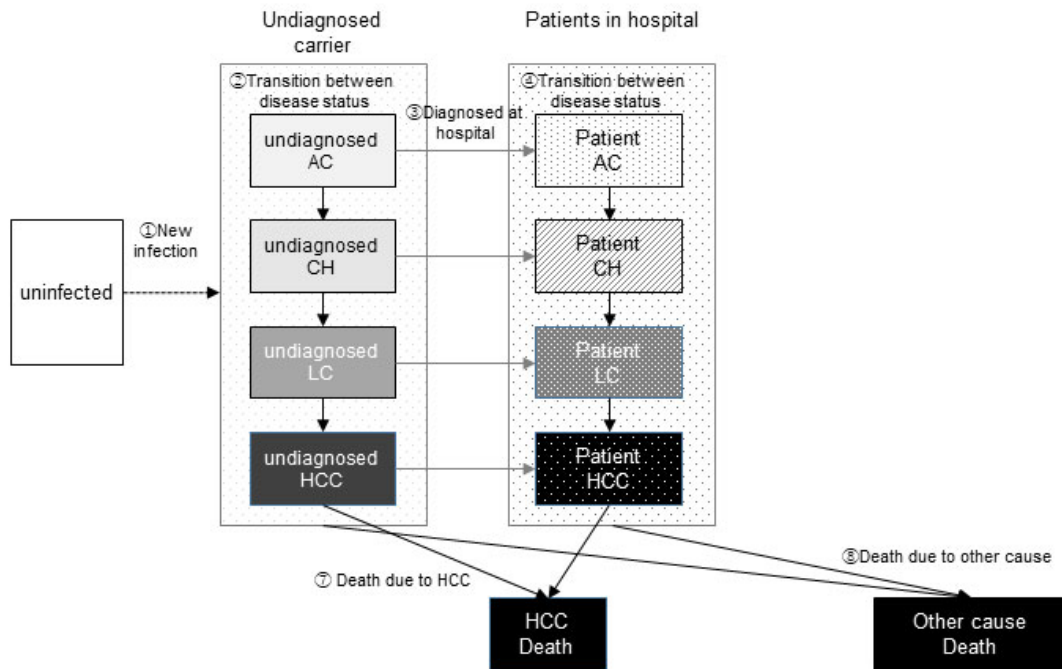
位の癌の対策による効果評価などにも用
いることが可能と考えられた。

F. 研究業績
特になし

a) HCV model



b) HBV model



☒ 1

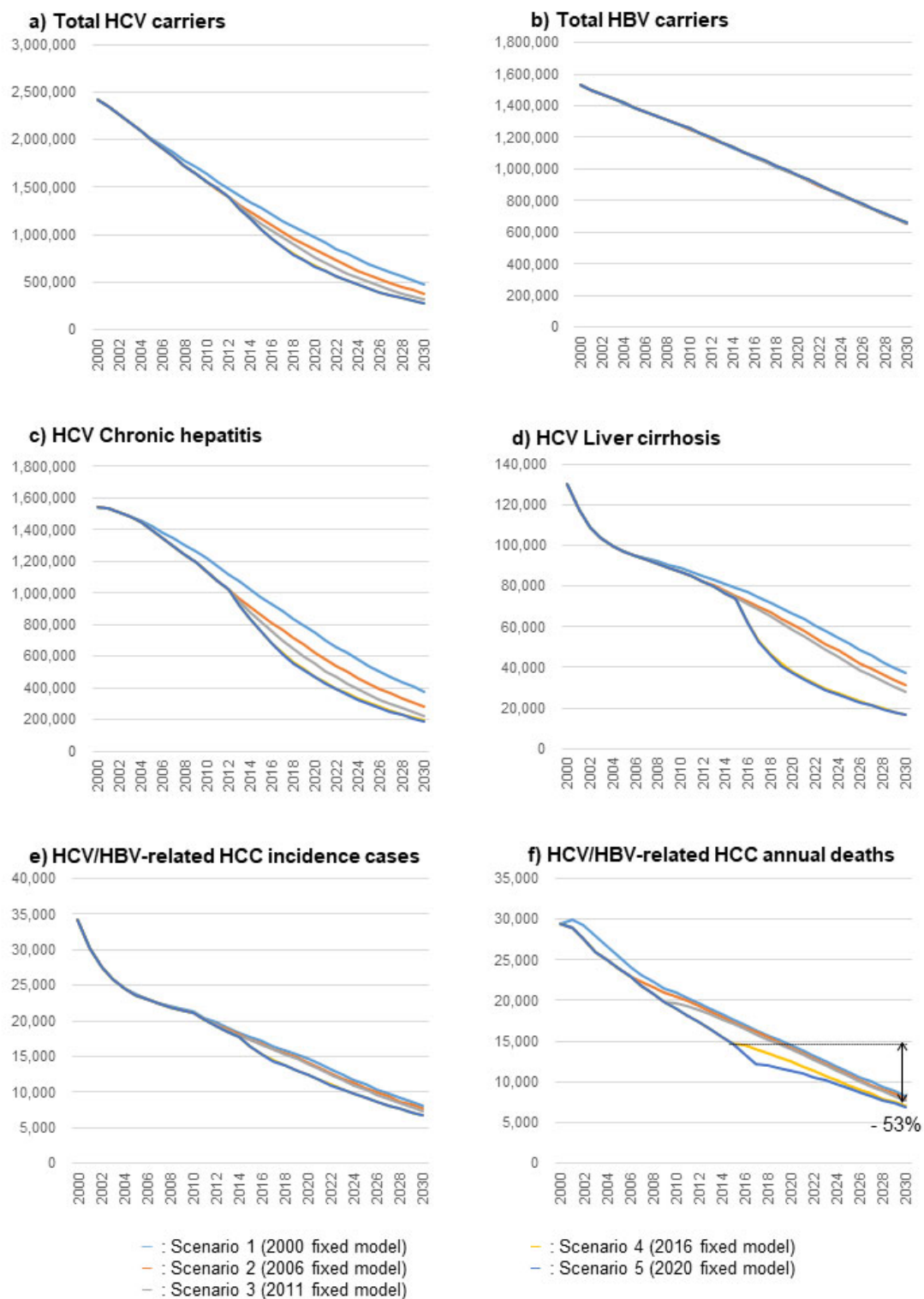
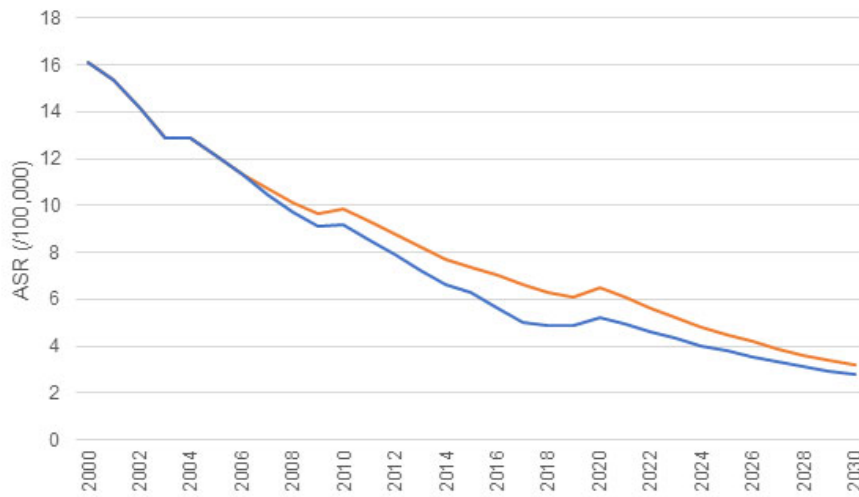


图2.

a) Age-adjusted mortality rate (all age) due to HCV/HBV-related liver cancer



b) Age-adjusted mortality rate (under 75 years old) due to HCV/HBV-related liver cancer

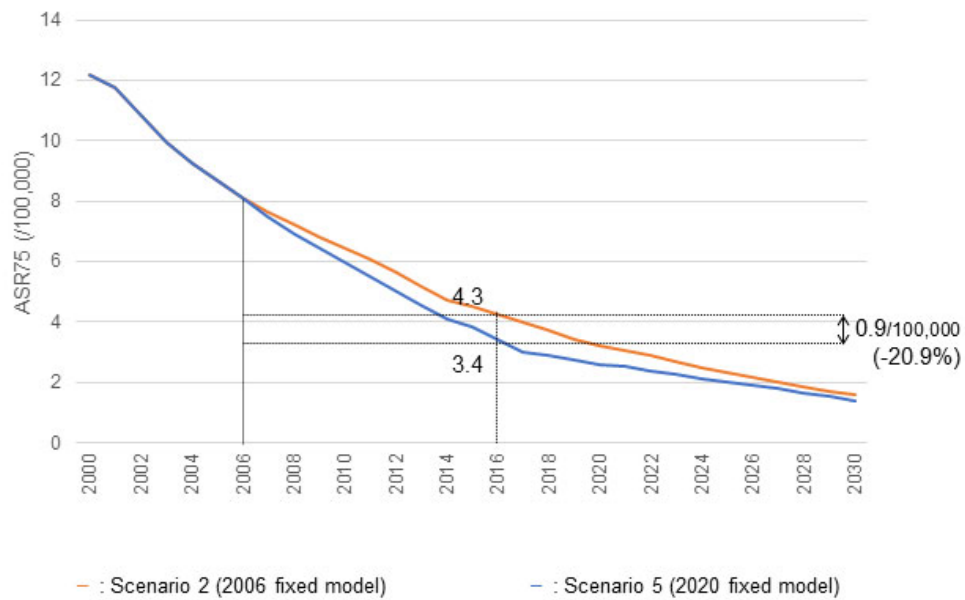


图 3.

表 1. 各シナリオのパラメータ

Parameters	Scenario 1 (2000 fixed model)	Scenario 2 (2006 fixed model)	Scenario 3 (2011 fixed model)	Scenario 4 (2016 fixed model)	Scenario 5 (2020 fixed model)
Common parameters to HCV and HBV					
1) Newly persistent infection rate	rare (not included to total number of carriers)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)
2) Diagnostic rate (Medical consultation rate)	2000-2030: 0.5%/year	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	2000-2011: 2.0%/year 2012-2015: 2.5%/year	(same as Scenario 4)
3) 1-year cumulative incidence of HCC after SVR	0.8%/year (Based on research before 2000 in JSH GL)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)
4-1) Mortality due to HCC ¹⁾	2000-2030: 27.5	2000: 27.5 2001: 26.6 2002: 25.7 2003: 24.8 2004: 24.6 2005: 24.4 2006-2030: 24.2	2000-2006: (same as Scenario 2) 2007: 23.6 2008: 23.1 2009: 22.5 2010: 21.8 2011-2030: 21.1	2000-2011: (same as Scenario 3) 2012: 20.4 2013: 19.6 2014: 18.8 2015: 18.0 2016-2030: 16.7	2000-2016: (same as Scenario 4) 2017-2030: 15.4
4-2) Mortality due to other causes ²⁾	Sex- and age-specific mortality by all causes of death	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)
Parameters for HCV					
5) Transition probabilities among undiagnosed carriers and patients (non-SVR)	Same as the transition probabilities among HCV carriers who found their infection by blood donation or health check up	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)
6) Antiviral treatment (IFN/DAA) to Chronic hepatitis patients					
6-1) Proportion who receive antiviral treatment	2000-2030: 15%/year	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	2000-2011: 15%/year 2012-2030: 30%/year	(same as Scenario 4)
6-2) Sustained Virologic Response rate ³⁾	2000-2030: 20%	2000-2003: 20% 2004-2030: 40%	(same as Scenario 2)	2000-2003: 20% 2004-2011: 40% 2012-2013: 65% 2014: 80% 2015-2030: 85%	2000-2014: (same as Scenario 4) 2015: 85% 2016-2030: 95%
7) Antiviral treatment to Compensatory liver cirrhosis patients					
7-1) Proportion who receive antiviral treatment	2000-2030: none	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	2000-2014: 15%/year 2015-2030: 30%/year	(same as Scenario 4)
7-2) Sustained Virologic Response rate	2000-2030: 0%	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	2000-2014: 0% 2015-2030: 85%	2000-2014: 0% 2015: 85% 2016-2030: 95%
Parameters for HBV					
8) Transition probabilities among undiagnosed carriers and patients	Same as the transition probabilities among HBV carriers who found their infection by health check up	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)	(same as Scenario 1)