

NDB から算出した受療患者数に基づいた肝炎ウイルス持続感染者数の将来予測
- 抗 HBV 薬の効果を加味したシナリオ -

研究代表者：田中純子
研究協力者：秋田智之、栗栖あけみ

広島大学大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学
肝炎・肝癌対策プロジェクト研究センター
疫学&データ解析新領域プロジェクト研究センター

研究要旨

令和元年度に本研究班では肝炎ウイルス持続感染者数の将来予測について次のことを報告した。
NDB から算出した受療患者数を基に、現状の受検率、受療率のまま続くと仮定した場合、2015 年から 2030 年で、HCV 持続感染者数については 87.8-130.2 万人から 21.1-47.7 万人に急速に減少すること。また一方、HBV 持続感染者数については 102.7-118.9 万人から 77.2-82.8 万人に緩やかに減少すること、を報告し、その成果はインパクトの高いジャーナルに掲載予定となった (Tanaka J et al: *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, 2022 in press)。

令和元年度の肝炎ウイルス持続感染者数の将来予測研究に用いた資料は、以下の通り：

- (1) 2015 年の HBV 持続感染者数：患者 32.8 万/潜在キャリア 45.2 万人/未受診キャリア 33.0-40.5 万人
- (2) HBV 持続感染者の病態推移確率：2012-2015 年度の NDB から算出した性・5 歳階級別病態推移確率（核酸アナログ治療あり、なし別）/健診を契機に見いだされた HBV 持続感染者の性・年齢階級別病態推移確率
- (3) 新たに検査で見いだされる持続感染者（新規診断、掘り起こし）：5,000 人/年（健康増進事業報告）
- (4) 死亡率：非代償性肝硬変（22.2%）、肝癌（12.6%）、そのほか（生命表による死亡率）、引用：平尾班報告書 2013 年
- (5) 肝硬変患者における代償性・非代償性の割合：58.7%：41.3%、引用：伊藤班報告書 2016 年

上記の資料を用いて、
2015 年時点の患者数および潜在キャリア+未受診キャリア数を初期値とし、数理疫学的モデル（マルコフ確率モデル）を用いて 2016 年～2030 年までの持続感染者と患者数の推計を行った。
なお、「HBV 新薬の上市はない」設定とした。

令和3年度の本研究では、HBV 排除可能な新薬が 2025 年に開発・上市・普及されたと仮定した場合、HBV 持続感染者数に与える影響について、シミュレーションを用いて検討した。

①【HBV 新薬の開発がないまま推移した場合】

2015 年の治療実態・治療成績が維持されると仮定
(令和元年度報告書で報告済)

②【2025 年に HBV 新薬が開発され治療成績が改善する場合：基本設定】

- (1) HBV 新薬の治療適用：慢性肝炎
- (2) HBV 新薬の HBV 排除率：60%
- (3) HBV 新薬の治療割合：50%

③【基本設定の各種パラメータを動かした場合：感度分析】

基本設定のパラメータを以下の範囲で変化させ、HBV 持続感染者数の変化について感度分析により、検討した

- (1) 新規診断（掘り起こし）：2,500～7,500 人/年
- (2) HBV 新薬の治療適用：慢性肝炎と代償性肝硬変
- (3) HBV 新薬の HBV 排除率：20%～95%
- (4) HBV 新薬の治療割合：30%～95%

その結果、

①HBV 排除可能な新薬の開発がなく、現状の受診・受療状況のまま推移すると、2030 年の HBV キャリア総数は 771,463～825,898 人と推定される。(令和元年度報告書で報告済)

一方、②2025 年に HBV 新薬（基本設定：慢性肝炎対象、HBV 排除率 60%、治療受療割合：50%）が導入されたと仮定すると、未導入の場合と比べて 10 万人程度減少する（661,701～716,196 人）と推定された。

また、③感度分析の結果から、治療適用を非代償性肝硬変まで広げると HBV キャリア総数は 2030 年にはさらに 2.5 万人減少、つまり、①と比べ計 12.5 万人減少すると推定された。

同様に③HBV 排除率が 95%に向上した場合には、1.3 万人、慢性肝炎患者の治療割合が 95%と仮定した場合 1.9 万人、それぞれ減少すると推定されたが、いずれも大きな減少は期待できない。その理由としては、2015 年の HBV キャリア 119 万人のうち 71%（84 万人）が無症候性キャリアであるが、仮定では、無症候性キャリアは新薬治療の対象外であるからと考えられた。

Elimination をめざすためには、治療対象を無症候性キャリアにまで拡大した新薬の開発が必要であると考えられた。

A. 研究目的

WHO は、2030 年までにウイルス肝炎 elimination をめざす戦略を採択し、2015 年を基準年として 2030 年までに B 型及び C 型肝炎の新規感染 90%削減、年間死亡率 65%削減すること、また、診断件数 90%以上、治療件数 80%以上とする数値目標を掲げている。これらの相対的な目標に加えて、2021 年には絶対値目標を示し、5 歳以下の HBs 抗原陽性率 0.1%以下、HBV 母子感染率 2%以下、HBV を起因とする年間死亡率 4.0/10 万人対以下、HCV 新規感染率を 5.0/10

万人対以下（PWID では 2.0/100 人対以下）、HCV を起因とする年間死亡率 2.0/10 万人対以下と設定した。

令和元年度本研究班では肝炎ウイルス持続感染者数の将来予測について次のことを報告した。NDB から算出した受療患者数を基に、現状の受検率、受療率のまま続くと仮定した場合、2015 年から 2030 年で、HCV 持続感染者数については 87.8-130.2 万人から 21.1-47.7 万人に急速に減少すること。また一方、HBV 持続感染者数については 102.7-118.9 万人から 77.2-82.8 万人に緩やかに減少すること、を報告し、その

成果はインパクトの高いジャーナルに掲載予定となった (Tanaka J et al: The Lancet Regional Health - Western Pacific, 2022 in press)。

現在 B 型肝炎の治療は核酸アナログ、インターフェロンが中心で、治療成績も向上しているが、ウイルス排除が可能な治療はない。HBV の Elimination を加速するためには、ウイルス排除が可能な新薬の開発および治療適用の広さが大きく影響すると考えられる。

本研究では、今後、HBV 排除可能な新薬が開発・普及した場合に、HBV 持続感染者数に与える影響について、シミュレーションにより検討した。

B. 研究方法

1. 解析に用いた資料

令和元年度の肝炎ウイルス持続感染者数の将来予測研究に用いた資料は、以下の通りである。

- 1) 2015 年の HBV 持続感染者数 HBV 持続感染者数：
 - ◇ ウイルス性肝疾患に対する薬物治療なしの患者 15.8 万人、
 - ◇ ウイルス性肝疾患に対する薬物治療あり患者 17.0 万人、
 - ◇ 潜在キャリア 45.2 万人
 - ◇ 未受診キャリア 33.0-40.5 万人
- 2) HBV 持続感染者の病態推移確率
 - ◇ 2012-2015 年度の NDB から算出した性・5 歳階級別病態推移確率 (核酸アナログ治療あり、なし別)
 - ◇ 健診を契機に見いだされた HBV 持続感染者の性・年齢階級別病態推移確率
- 3) 新たに検査で見いだされる持続感染者 (新規診断、掘り起こし) : 5,000 人/年 (健康増進事業報告)
- 4) 死亡率: 非代償性肝硬変 (22.2%)、肝癌 (12.6%)、そのほか (生命表による死亡率)、引用: 平尾班報告書
- 5) 肝硬変患者における代償性・非代償性の割合: 58.7% : 41.3%
引用: 伊藤班報告書 2016 年

上記の資料を用いて、2015 年時点の患者数および

潜在キャリア+未受診キャリア数を初期値とし、数理疫学的モデル (マルコフ確率モデル) を用いて 2016 年~2030 年までの持続感染者と患者数の推計を行った。なお、「HBV 新薬の開発がない」設定としている。

2. 解析方法

1) 解析手順

以下に示す①【HBV 新薬の上市はない場合】、②【HBV 新薬が 2025 年に開発されたと仮定した場合: 基本設定】および③【基本設定の各種パラメータを動かした場合: 感度分析】の設定ごとに、2015 年時点の患者数および潜在キャリア+未受診キャリア数を初期値とし、数理疫学的モデル (マルコフ確率モデル) を用いて 2016 年~2030 年までの持続感染者と患者数の推計を行った。

すなわち、2015 年度の肝病態別・治療種別・性・年齢階級別・肝炎ウイルス持続感染者数 (患者数および潜在キャリア+未受診キャリア数) に、同 (肝病態別・治療種別・性・年齢階級別) 1 年病態推移確率をそれぞれ逐次乗じることで 2016 年度の推定値を得ることができる。同様に 2030 年まで繰り返すことにより患者数及び潜在キャリア+未受診キャリア数の推定値を求める。

2) シミュレーションの設定

- ①【HBV 新薬の開発がないまま推移した場合】
「HBV 新薬の上市はなく 2015 年の治療実態・治療成績が維持され推移すると仮定 (令和元年度報告書で報告済)
- ②【2025 年に HBV 新薬が開発され治療成績が改善する場合: 基本設定】以下に示す HBV 排除薬が 2025 年に開発・上市されたと仮定した場合に想定される 2030 年までの持続感染者と患者数の推計を上記 1) の方法で行った。
 - (1) HBV 新薬の治療適用: 慢性肝炎
 - (2) HBV 新薬の HBV 排除率: 60%
 - (3) HBV 新薬の治療割合: 50%
- ③【基本設定の各種パラメータを動かした場合: 感度分析】基本設定のパラメータを以下の範囲で変化させ、HBV 持続感染者数の変化について感度分析により、検討した。

- (1) 掘り起こし：2,500～7,500 人/年
- (2) HBV 新薬の治療適用：慢性肝炎と代償性肝硬変
- (3) HBV 新薬の HBV 排除率：20%～95%
- (4) HBV 新薬の治療割合：30%～95%

HBV キャリア総数は 771,463 ～ 825,898 人と推定される(図 1 左、令和元年度報告書で報告済)。

C. 研究結果

- 1) 【HBV 新薬の開発がないまま推移した場合】
HBV 排除可能な新薬の開発がなく、2015 年の治療実態・治療成績のままですと、2030 年の

- 2) 【2025 年に HBV 新薬が開発され治療成績が改善する場合：基本設定】

2025 年に HBV 新薬（基本設定：慢性肝炎対象、HBV 排除率 60%、治療受療割合：50%）が上市されたと仮定すると、❶上市がない場合と比べて 10 万人程度減少する（661,701～716,196 人）と推定された（図 1 右）。

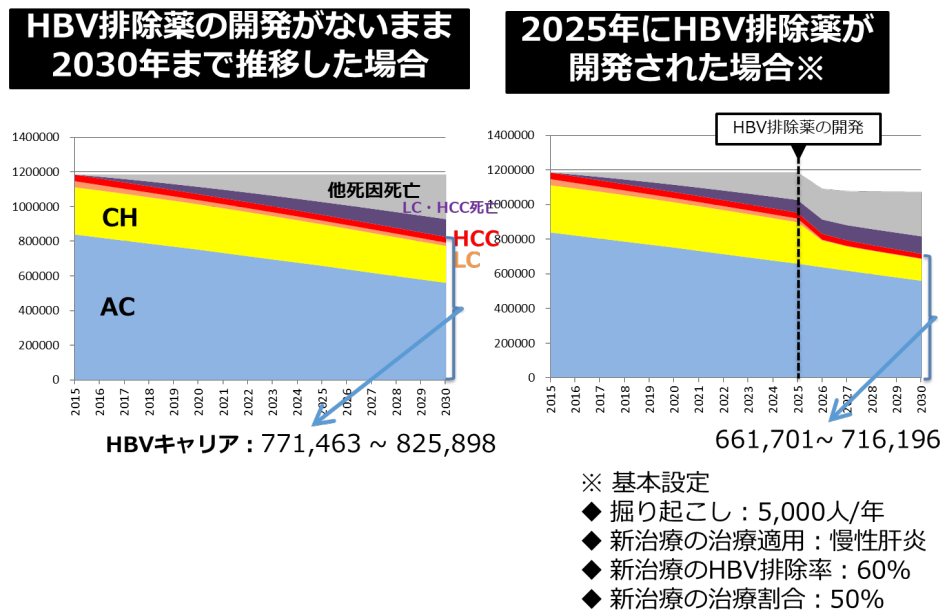


図 1. 2025 年に排除薬が開発された場合の HBV キャリア数の推移【基本設定】

- 3) 感度分析

一元感度分析の結果を図 2（トルネードプロット）、図 3 に示した。図 2 において、各結果は、そのパラメータを方法 2)-③で示した範囲で変化させたときに、【基本設定】の場合の 2025 年キャリア数（71.6 万人）と比較して、増加分をオレンジ色、71.6 万と比較して減少分を青で示した。図 3 においても、各パラメータを変化させたときの、2025 年キャリア数の感度分析の上限値を赤色、感度分析の下限値を黄色で示した。

治療適用を非代償性肝硬変まで広げると HBV キャリア総数は 2030 年、つまり、❶と比べ計 12.5 万人にはさらに同様に❷HBV 排除率が 95%に向上した場合には、1.3 万人、慢性肝炎患者の治療割合が 95%と仮定した場合 1.9 万人、それぞれ減少すると推定されたが、いずれも大きな減少は期待できない。その理由としては、2015 年の HBV キャリア 119 万人のうち 71%（84 万人）が無症候性キャリアであるが、仮定では、無症候性キャリアは新薬治療の対象外であるからと考えられた。

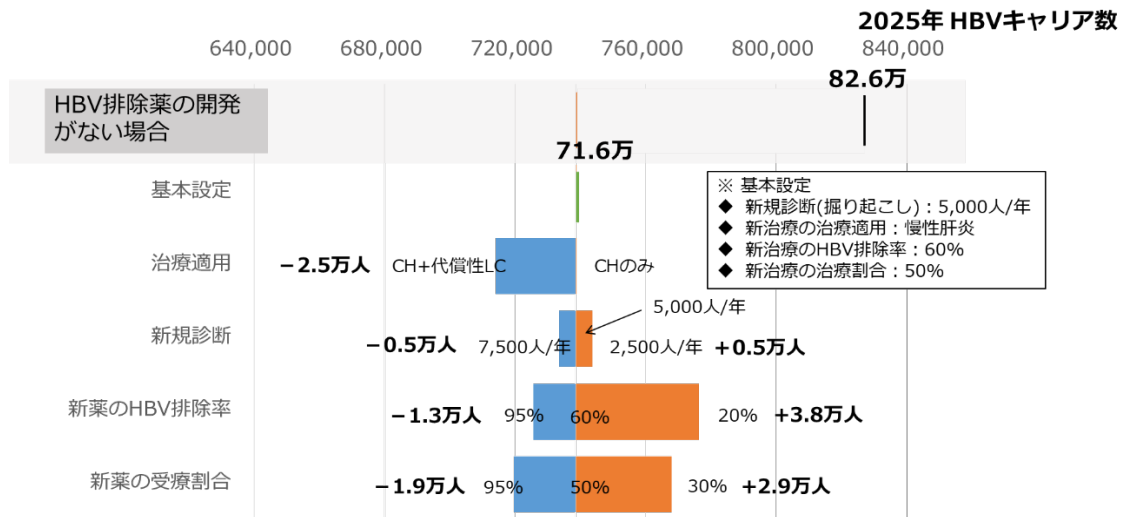


図 2. 2025 年に排除薬が開発された場合の HBV キャリア数の推移【一元感度分析】
 基本設定 (71.6 万) オレンジ：71.6 万と比較して増加分 ブルー：71.6 万と比較して減少分

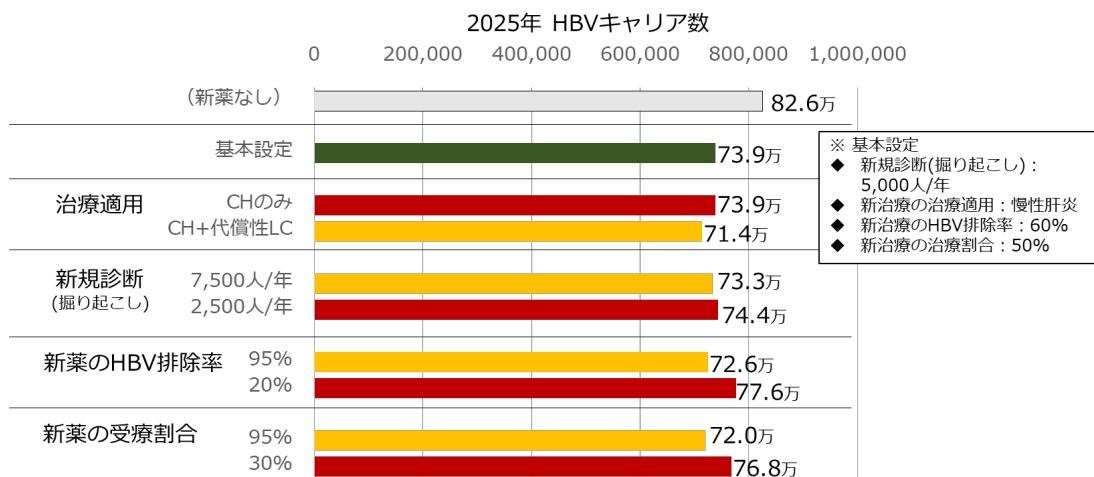


図 3. 2025 年に排除薬が開発された場合の HBV キャリア数の推移【一元感度分析】
 緑：基本設定 赤：感度分析の上限值 黄色：感度分析の下限值

D. 考察とまとめ

NDB や大規模疫学資料から算出した推移確率等のパラメータを用いて 2030 年までの HBV キャリア数の推移について予測したところ、以下のことが明らかになった。

- ① HBV 排除可能な新薬の開発がなく、現状の受診・受療状況のまま推移すると、2030 年の HBV キャリア総数は 771,463 ~ 825,898 人と推定される。(令和元年度報告書で報告済)
- 一方、② 2025 年に HBV 新薬 (基本設定: 慢性肝炎対象、HBV 排除率 60%、治療受療割合: 50%) が導入されたと仮定すると、未導入の場合と比べて 10 万人程度減少する (661,701~ 716,196 人) と推定された。
- また、③ 感度分析の結果から、治療適用を非代償性肝硬変まで広げると HBV キャリア総数は 2030 年にはさらに 2.5 万人減少、つまり、① と比べ計 12.5 万人減少すると推定された。
- 同様に③ HBV 排除率が 95%に向上した場合には、1.3 万人、慢性肝炎患者の治療割合が 95%と仮定した場合 1.9 万人、それぞれ減少すると推定されたが、いずれも大きな減少は期待できない。その理由としては、2015 年の HBV キャリア 119 万人のうち 71% (84 万人) が無症候性キャリアであるが、仮定では、無症候性キャリアは新薬治療の対象外であるからと考えられた。

Elimination をめざすためには、治療対象を無症候性キャリアにまで拡大した新薬の開発が必要であると考えられた。