

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
2000-2030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とシナリオをもとに、シナリオの精密化・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試みた。

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 38.1 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、おおむねシナリオが後の方、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。また、本研究の結果を厚労省肝炎疫学研究班(代表: 田中純子)による NDB データや疫学研究による資料から算出した 2015 年の肝炎ウイルスキャリア数(Lancet Regional health Western Pacific, 22: 100428、以下 Lancet 論文)と比較すると、本研究のシナリオ 5 では 106.3 万、Lancet 論文では 87.8-130.2 万と近い値であった。HBV に関しても本研究では 110.9 万、Lancet 論文では 102.7-118.9 万人と近い値であった。

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。そ

の後 2020 年の肝癌死亡数は 24,839 人に減少している。

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(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、肝炎治療費助成など、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・肝癌対策の効果や肝炎・肝癌の治療の進歩が患者数や死亡数に与えた影響を検証するために、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(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)

なお、本年度は上記手順のプログラムの確認・修正を行い、再推計を行った。

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、図 3 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38.1万、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 4 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。

また、本研究の結果を厚労省肝炎疫学研究班(代表:田中純子)によるNDBデータや疫学研究による資料から算出した2015年の肝炎ウイルス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。

なお、本研究成果は本年度末に、学術論文として投稿中である。

ルスキャリア数(Lancet Regional health Western Pacific, 22: 100428、以下Lancet論文)と比較すると、本研究のシナリオ 5 では106.3万、Lancet論文では87.8-130.2万と近い値であった。HBVについても本研究では110.9万、Lancet論文では102.7-118.9万人と近い値であった。一方、2030年の予測HCVキャリア数は、本研究27.6万人、Lancet論文21.2-47.7万人、予測HBVキャリア数は本研究66.0万人、Lancet論文71.2-82.8万人となり、おおむね近似していた。

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/HBV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。

D. 考察および 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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究業績

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

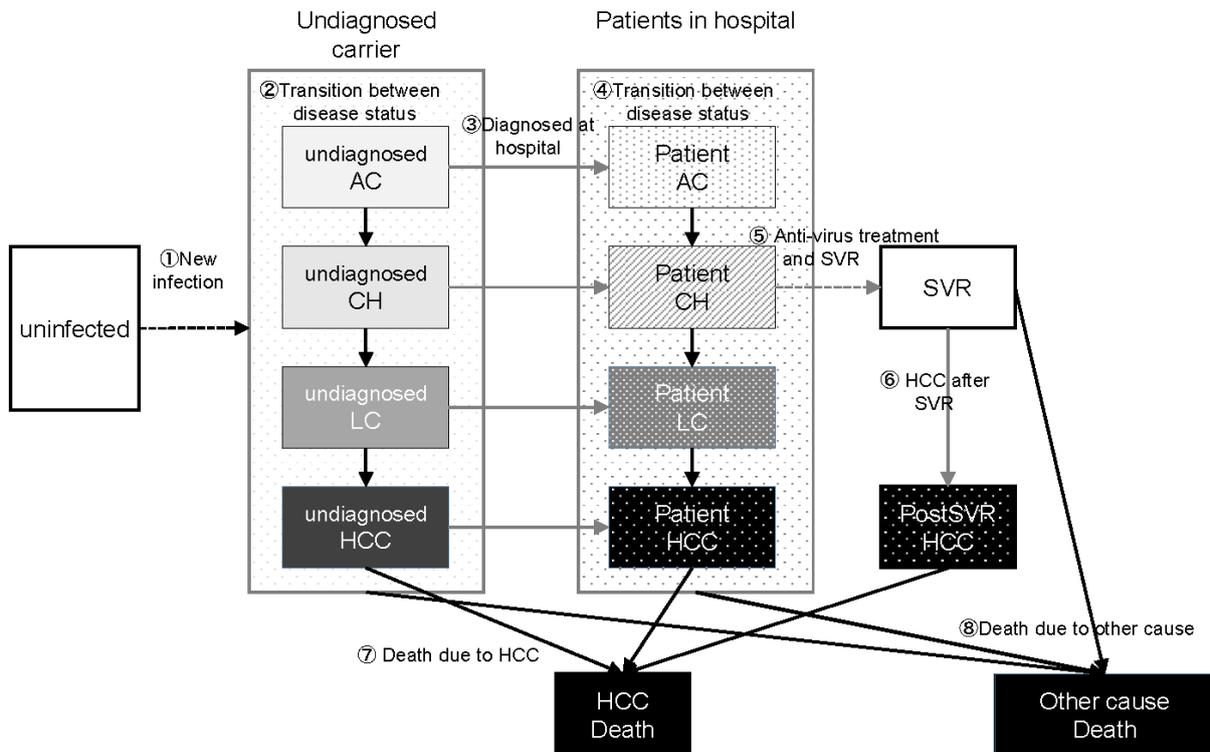
2. 実用新案登録

該当なし

該当なし

3. その他

a) HCV model



b) HBV model

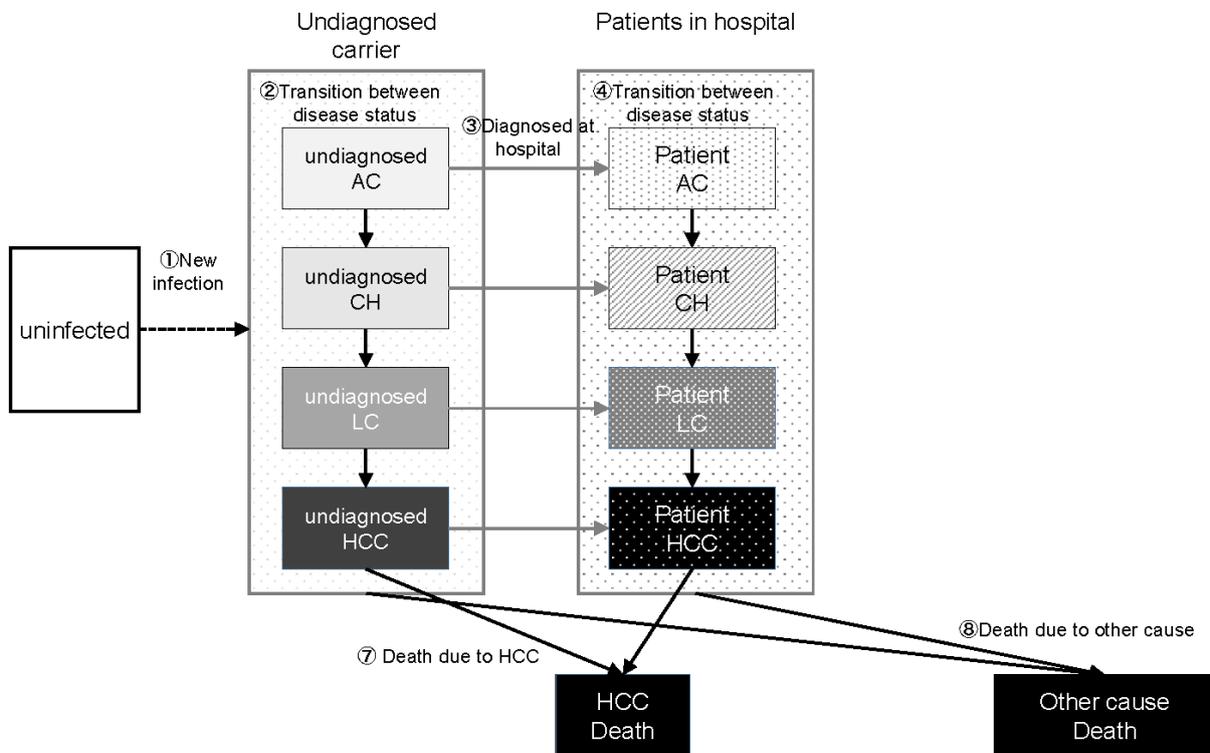
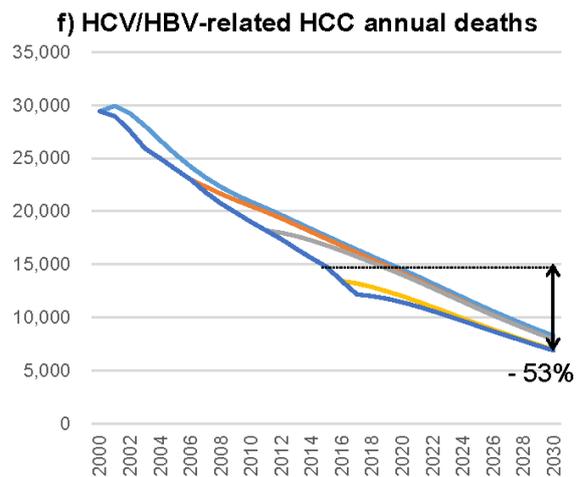
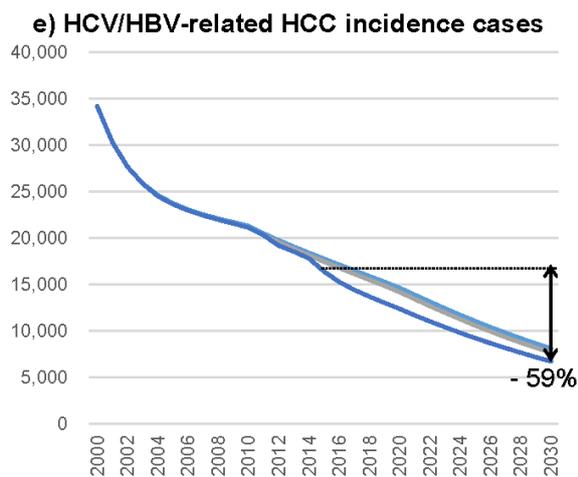
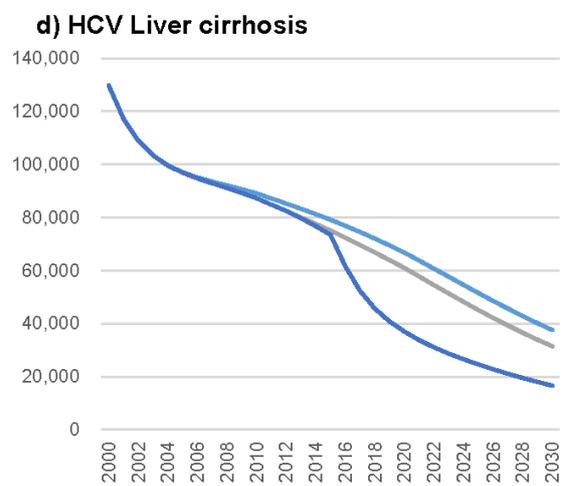
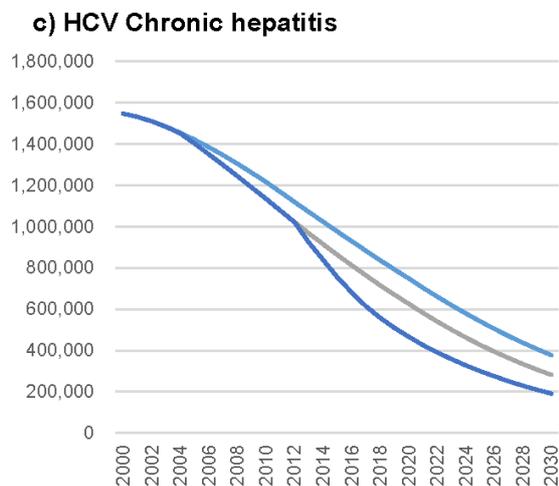
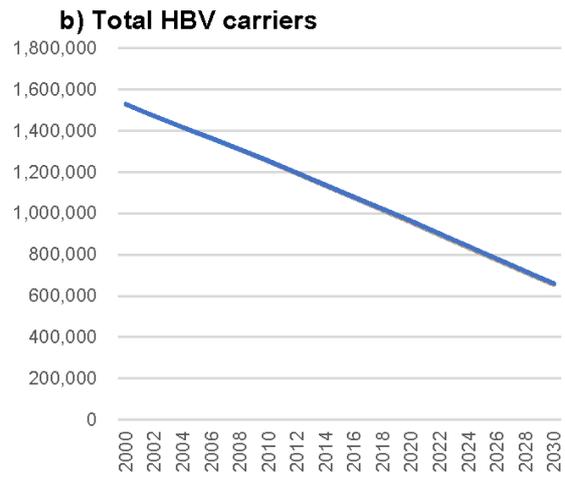
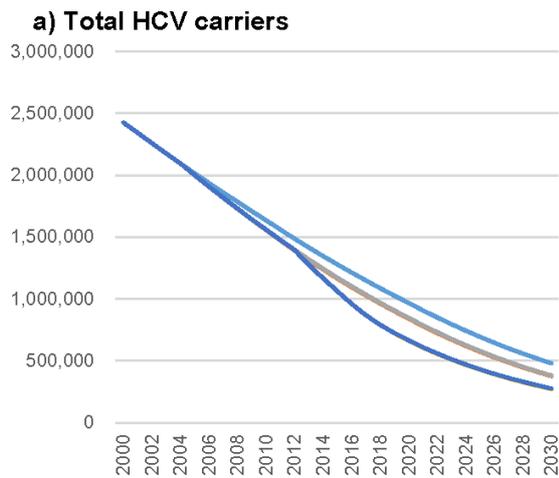


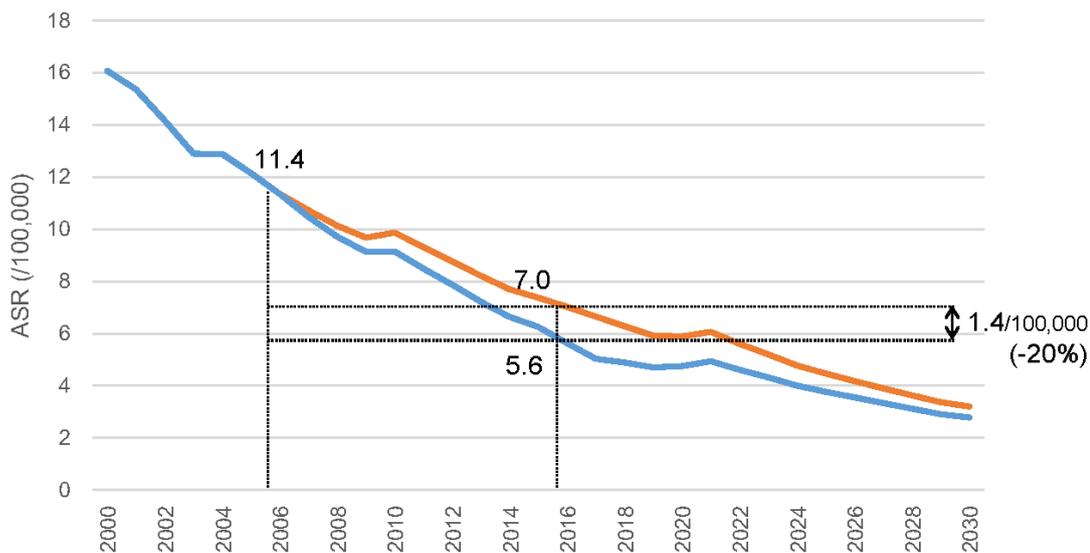
図1. 数理モデルの構成



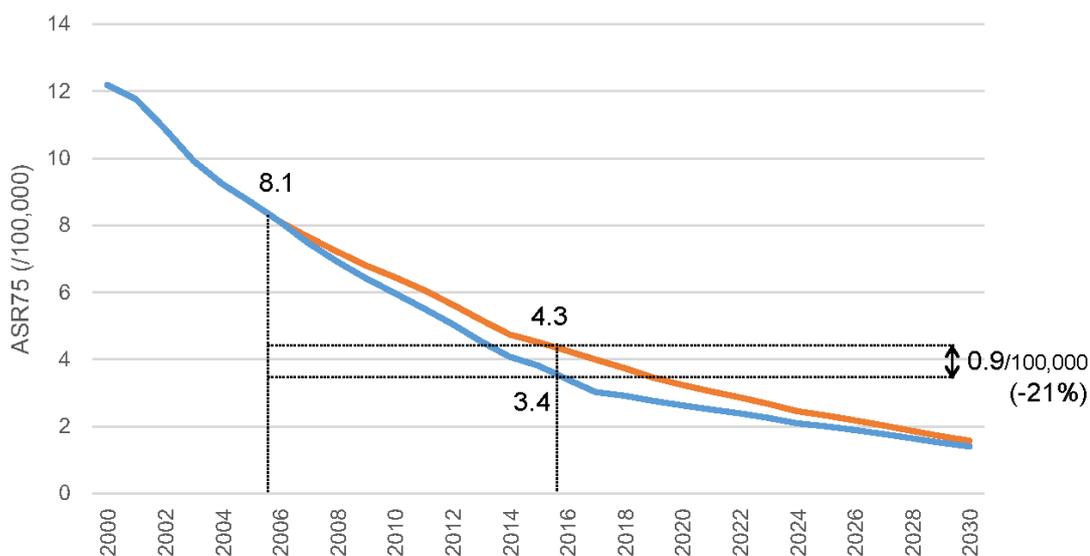
- : Scenario 1 (2000 fixed model)
- : Scenario 2 (2006 fixed model)
- : Scenario 3 (2011 fixed model)
- : Scenario 4 (2016 fixed model)
- : Scenario 5 (2020 fixed model)

図2シナリオ別にみた各パラメータの推移

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



— : Scenario 2 (2006 fixed model) — : Scenario 5 (2020 fixed model)

図3. シナリオ2および5におけるウイルス由来年齢調整肝癌死亡率の推移