

HIV/HCV 重複感染の肝病態推移に関する理論疫学的研究

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

大久 真幸 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

栗栖あけみ 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

マルコフモデルを用いて、HIV/HCV 重複感染の肝病態推移に関する理論疫学的研究を行った。7 施設、対象症例 395 例中、解析が可能であった 277 例について解析を行い、実際の診断データを用いて 4 肝病態間の病態推移確率を算出した。

抗ウイルス治療を行った群と行わなかった群を、病態推移確率をもとに、20 歳 AC 起点とした場合の、30 年累積肝硬変罹患率および 30 年累積肝がん罹患率を推定し比較した結果、治療群の累積罹患率が低いことが明らかとなった。また、30 歳 CH を起点とした場合の 20 年累積罹患率は、肝硬変、肝がん共に、同様の結果を示した。

A. 研究目的

HIV/HCV の重複感染者は免疫不全のため容易に HCV 持続感染者となり、短時間で肝病態が進展する可能性があるが、HIV/HCV 重複感染者の肝病態推移については未だに明らかとなっていない。本研究では数理疫学的モデルを用いて HIV/HCV 重複感染者の肝病態推移を予測する。

B. 研究方法

1. 解析対象

2000 - 2015 年 7 月 30 日の期間に ACC、名古屋大学、広島大学、東京医大、大阪医療センター、北海道大学、長崎大学に受診・入院中の HIV/HCV 重複感染者 395 例の長期にわたる検診データのうち、解析可能な 277 例 (4,459 年病態推移情報) を解析対象とした。機関別対象数を表 1 に示す。

277 例の観察開始時の年齢・病態分布・観察期間を図 1 に示す。観察開始時の平均年齢は 29.2 ± 9.8 歳、平均観察期間は 15.6 ± 6.6 年であった。

2. 解析方法

肝病態推移を予測するため、数理疫学的手法である離散時間有限 Markov モデル適用した。このモデ

ルでは 5 つの肝病態（無症候性キャリア・慢性肝炎・肝硬変・肝がん・キャリアからの離脱）を設定し、5 つの病態間を年病態推移確率 p で推移するものとした (図 2)。

肝病態の定義は、肝病態診断を基本とするが、診断情報がない場合には、無症候性キャリア：ALT 正常 (男性 30IU/L 以下、女性 19IU/L 以下) かつ血小板 10 万以上、CH：無症候性キャリア、肝硬変の定義に当てはまらないもの、LC：血小板 10 万未満、HCC：診断により判定とした。

C. 研究結果

抗ウイルス治療介入別に算出した年病態推移確率を図 3 に示す。

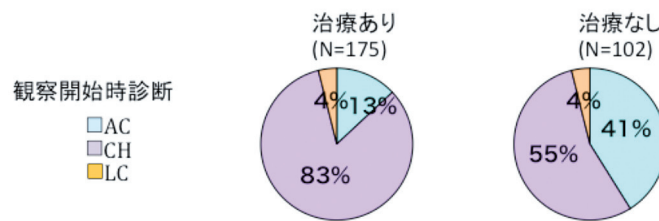
算出した年病態推移確率を基にして、20 歳無症候性キャリアからの 30 年累積肝病態罹患率 (図 4)、30 歳慢性肝炎からの 20 年累積肝病態罹患率 (図 5) を推計した。

20 歳で無症候性キャリアだった患者の 30 年累積肝疾患罹患率は、インターフェロン治療、抗肝炎ウイルス治療効果が無い群では無症候性キャリア 15.7%、慢性肝炎 57.7%、肝硬変 23.3%、肝癌 3.2% であった。治療効果があった (SVR) 群ではそれぞれ 55.3%、32.6%、10.3%、1.8% であった。SVR を

表 1 機関別対象数

機関名	症例数	解析対象
ACC	174	121
名古屋大学	24	24
広島大学	20	14
東京医大	67	62
大阪医療センター	23	22
北海道大学	41	34
長崎大学	47	0
合計	395	277

	例数	観察開始時平均年齢 (min-max)	平均観察期間(年) (min-max)	治療開始までの平均期間(年) (min-max)
全体	277	29.2±9.8 (4-63)	15.6±6.6 (1.1-30.5)	
治療あり	175	29.0±9.1 (4-58)	16.3±6.9 (1.3-30.5)	5.7±6.7 (0.0-25.1)
治療なし	102	29.5±10.9 (5-63)	14.4±5.9 (1.1-30.5)	



- 治療あり = 【抗ウイルス治療】
 IFN, PegIFN, IFN/RBV, SMV, SOF/RBV, LDP/SFV, PEG, PEG/RBV, DAA, DAA/PEG/RBV

図 1 277 例の観察開始時の年齢・病態分布・観察期間

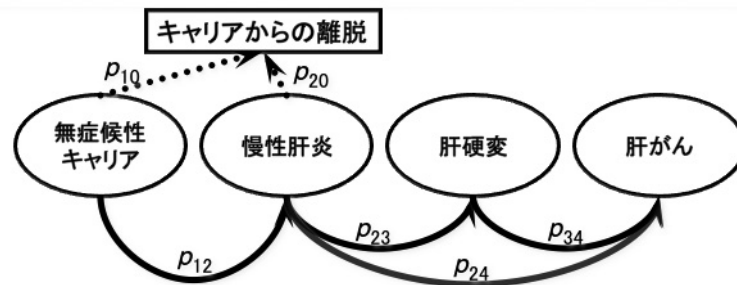


図 2 Markov モデルで設定した 5 つの病態

Initial disease states	治療介入あり (N=175、1,933unit)				治療介入なし (N=102、2,487unit)			
	AsC	CH	LC	HCC	AsC	CH	LC	HCC
Starting age: 20-29 years								
AsC	81.58	18.42	0.00	0.00	89.96	10.04	0.00	0.00
CH	5.39	92.65	1.96	0.00	3.63	95.24	1.13	0.00
LC	25.00	25.00	50.00	0.00	0.00	0.00	83.33	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 30-39 years								
AsC	83.66	15.69	0.65	0.00	85.26	14.34	0.40	0.00
CH	6.68	89.05	4.27	0.00	6.59	91.33	2.08	0.00
LC	3.61	14.46	81.93	0.00	2.44	7.32	90.24	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 40-49 years								
AsC	87.97	10.76	1.27	0.00	87.74	10.97	1.29	0.00
CH	7.25	88.00	4.50	0.25	5.78	90.14	2.72	1.36
LC	6.93	6.93	85.15	0.99	3.64	7.27	87.27	1.82
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 50-59 years								
AsC	84.16	7.92	5.94	1.98	86.11	6.94	5.56	1.39
CH	13.83	74.47	6.38	5.32	10.80	79.28	9.01	0.90
LC	9.76	12.20	75.61	2.44	4.55	13.64	79.55	2.27
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

図 3 治療介入別年病態推移確率

エンドポイントとした場合では無症候性キャリア 2.0%、慢性肝炎 5.4%、肝硬変 2.3%、肝癌 0.4%、SVR89.9%であった。

30歳で慢性肝炎だった患者の20年累積肝疾患罹患率は、インターフェロン治療、抗肝炎ウイルス治療効果が無い群では無症候性キャリア 28.3%、慢

性肝炎 48.6%、肝硬変 13.3%、肝癌 9.7%であった。治療効果があった (SVR) 群ではそれぞれ 54.9%、32.8%、10.5%、1.9%であった。SVR をエンドポイントとした場合では無症候性キャリア 5.2%、慢性肝炎 14.6%、肝硬変 6.3%、肝癌 1.1%、SVR72.7%であった。

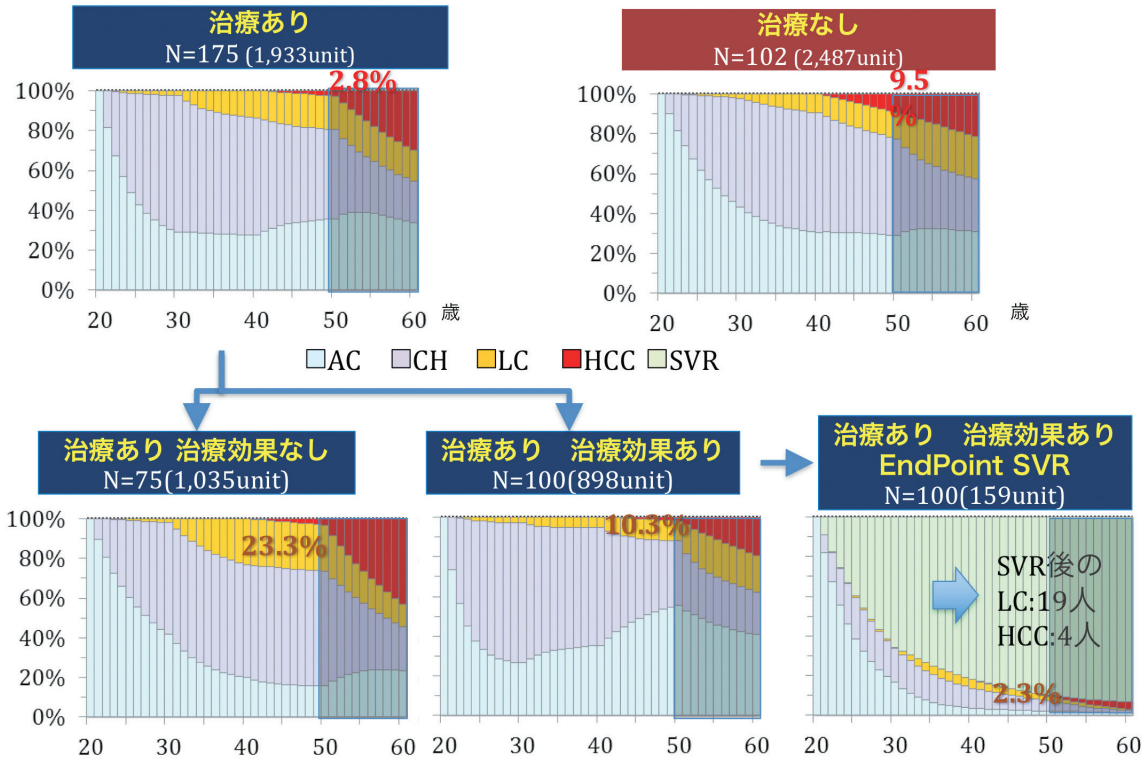


図4 20歳無症候性キャリアからの30年累積肝病態罹患率

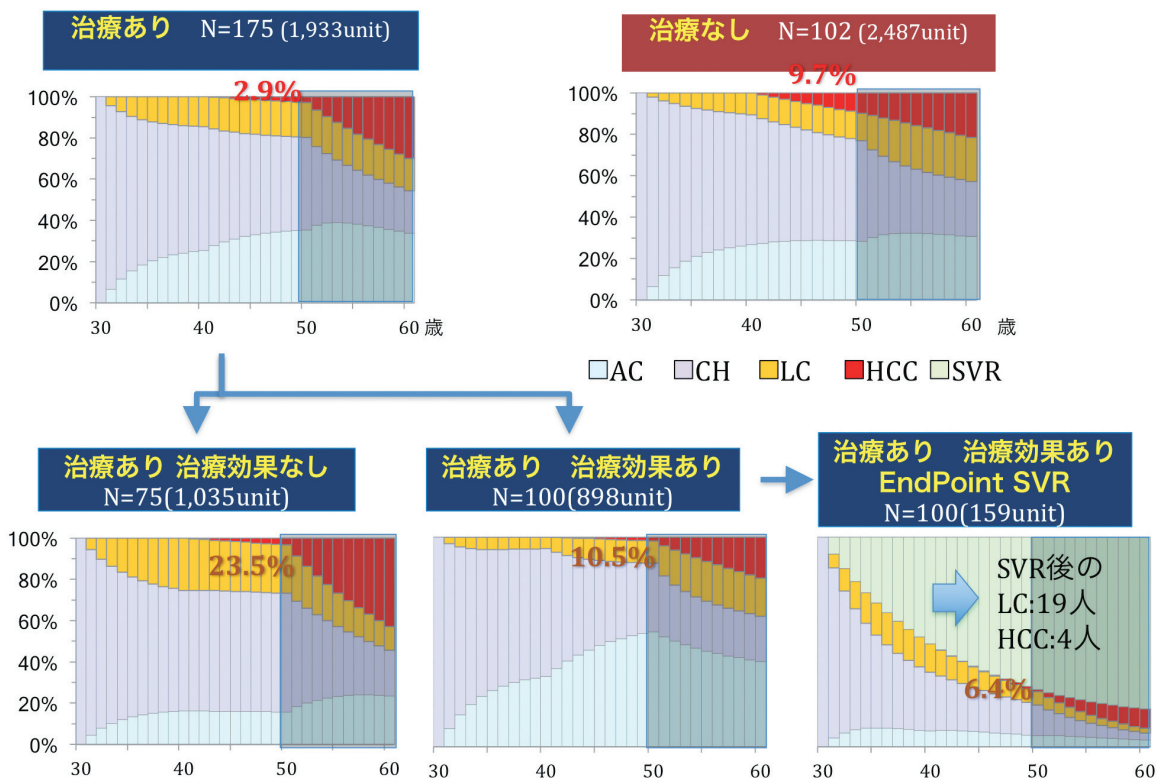


図5 30歳慢性肝炎からの30年累積肝病態罹患率

また、SVR後の肝硬変、肝癌はそれぞれ19例、4例であった。

D. 考 察

抗ウイルス治療を行った群と行わなかった群を、病態推移確率をもとに、20歳AC起点とした場合の、30年累積肝硬変罹患率および30年累積肝がん罹患率を推定し比較した結果、治療群の累積罹患率が低いことが明らかとなった。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当無し