

# 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科 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科 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科 疫学・疾病制御学

(◎：執筆者、研究協力者名は 50 音順)

## 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 310 例について解析を行い、実際の診断データを用いて 5 肝病態間の病態推移確率を算出した。

30 歳慢性肝炎を起点とした 30 年後の累積肝疾患罹患率は、抗ウイルス治療がない群では慢性肝炎 18.0%、肝硬変 56.1%、肝癌 25.9%であった。一方、治療効果があった (SVR) 群では 30 年後の累積肝疾患罹患率は無症候性キャリア 43.4%、慢性肝炎 22.6%、肝硬変 20.4%、肝癌 13.6%であった。このことより治療効果があった群の累積肝硬変罹患率、累積肝癌罹患率が治療がない群より低いことが明らかとなった。

また、抗ウイルス治療を行わなかった病態での HIV/HCV 重複感染群と HCV 単独感染群との比較では、HCV 単独感染群では、累積肝硬変罹患率は 1.7%、累積肝癌罹患率は 9.8%であり、HIV/HCV 重複疾患の肝病態の予後がより悪いことが示唆された。

## A. 研究目的

HIV/HCV の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 HIV/HCV 重複感染者の長期にわたる診療観察データをもとに数理疫学的モデルを用いた肝病態推移の推定を試みた。

## B. 研究方法

### 1) 解析対象

1985–2015 年の期間にエイズ治療・研究センター、名古屋大学病院、広島大学病院、東京医科大学病院、大阪医療センター、北海道大学病院、長崎大学の 7 施設を受診した 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 310 例 (4,791 人年病態推移情報) を解析対象とした。

施設別の対象者数を図 1、治療介入の有無別の観察期間及び観察開始時の肝病態内訳を図 2 に示す。対象 310 例の観察会支持の平均年齢は 29.9 ± 10.0 歳であり、平均観察期間は 14.9 ± 6.7 年であった。

治療あり 202 例の観察開始時の平均年齢は 34.5 ± 9.1 歳、治療なし 223 例の観察開始時の平均年齢は 29.3 ± 10.7 歳であった。

### 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・

	ACC	名古屋大	広島大	東京医大	大阪医療センター	北海道大	長崎大	全体
症例数	174	24	20	67	22	41	47	395
対象外	53	0	6	5	0	7	14	85
解析対象(N)	121	24	14	62	22	34	33	310
年推移情報(unit)	1,668	367	285	1,346	261	532	332	4,791
平均観察年数	13.3 ±5.3	14.8 ±3.9	19.7 ±3.9	21.2 ±7.3	11.2 ±4.0	15.1 ±6.2	9.4 ±4.8	14.9 ±6.7
【対象外内訳】								
HCV非感染	1							1
HIV感染経路： 血液製剤以外	8		5	1				14
治療有無・期間 不明	37						3	40
観察期間1年未満	7		1	4		6	1	19
検査結果なし						1	10	11

図 1 施設別対象者数

肝硬変・肝がん・SVR)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。

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。

抗ウイルス治療を IFN, PegIFN, IFN/RBV, SMV, SOF/RBV, LDP/SFV, PEG, PEG/RBV, DAA, DAA/PEG/RBV のいずれかを行なっているものを「治療介入あり」と定義し、治療介入有無別に病態推移を予測した。

(倫理面への配慮)

この研究は、広島大学疫学研究倫理委員会で承認された。個人を特定できる氏名・生年月日などの属性情報は連結可能匿名かデータとして提供を受けており、対応表を持っていない（田中）。

C. 研究結果

1 年病態推情報を治療介入の有無別・年齢階級別に集計し、20-59 歳までの年病態推移確率を算出した（図 3）。

算出した 1 年病態推移確率を基に、30 歳慢性肝炎を起点とした 30 年後の累積肝疾患罹患率（図 4）、及び、40 歳慢性肝炎を起点とした 30 年後の累積肝疾患罹患率（図 5）を算出した。

期間	例数	観察開始時平均年齢 (min-max)	平均観察期間(年) (min-max)
全体	310	29.9±10.0 (4-63)	14.9±6.7 (1.1-30.5)
治療あり	202	34.5±9.1 (12-64)	10.7±5.6 (0.2-28.3)
治療なし	223	29.3±10.7 (4-63)	11.1±7.0 (0.1-30.5)
治療なしの内訳	全期間治療なし	108	30.2±11.3 (5-63)
	治療あり治療開始まで	115	28.4±10.0 (4-58)

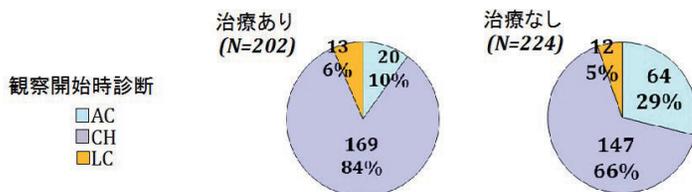


図 2 治療介入の有無別の観察期間及び肝病態内訳

Initial disease states	治療介入あり (N=202, 2,270unit)				治療介入なし (N=223, 2,517unit)			
	AsC	CH	LC	HCC	AsC	CH	LC	HCC
<b>age: 20-29 years</b>								
AsC	83.33	16.67	0.00	0.00	89.96	10.04	0.00	0.00
CH	4.53	93.83	1.65	0.00	0.00	98.87	1.13	0.00
LC	25.00	0.00	75.00	0.00	0.00	16.67	83.33	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>age: 30-39 years</b>								
AsC	84.21	15.13	0.66	0.00	85.38	14.23	0.40	0.00
CH	5.78	89.78	4.44	0.00	0.00	98.87	2.05	0.00
LC	2.30	13.79	83.91	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>age: 40-49 years</b>								
AsC	86.62	12.74	0.64	0.00	88.20	10.56	1.24	0.00
CH	6.39	88.62	4.79	0.20	0.00	95.93	2.71	1.36
LC	6.40	8.00	84.80	0.80	0.00	0.00	98.21	1.79
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>age: 50-59 years</b>								
AsC	85.44	5.83	6.80	1.94	86.30	6.85	5.48	1.37
CH	11.48	78.69	5.74	4.10	0.00	89.66	9.48	0.86
LC	8.51	10.64	78.72	2.13	0.00	0.00	98.04	1.96
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

図 3 年齢階級別年病態推移確率

1) 30 歳慢性肝炎を起点とした 30 年後の累積肝疾患罹患率 (図 4)

30 歳慢性肝炎を起点とした 30 年後の累積肝疾患罹患率は、治療介入がない群では慢性肝炎 18.0%、肝硬変 56.1%、肝癌 25.9%であった。

治療効果があった (SVR) 群では、30 歳慢性肝炎を起点とした 30 年後の累積肝疾患罹患率は、無症候性キャリア 43.4%、慢性肝炎 22.6%、肝硬変 20.4%、肝癌 13.6%であった。

一方、1991-2001 年に献血を契機に見いだされた HCV キャリア 3,377 人のうち医療機関を受診した 1,097 人を対象に同様の解析を行った。解析対象とした HCV キャリア 699 人のデータに基づいた解析では、30 歳慢性肝炎を起点とした 30 年後の累積肝疾患罹患率は、治療介入がない群では無症候性キャリア 0.2%、慢性肝炎 88.3%、肝硬変 1.7%、肝癌 9.8%であった (表 1)。

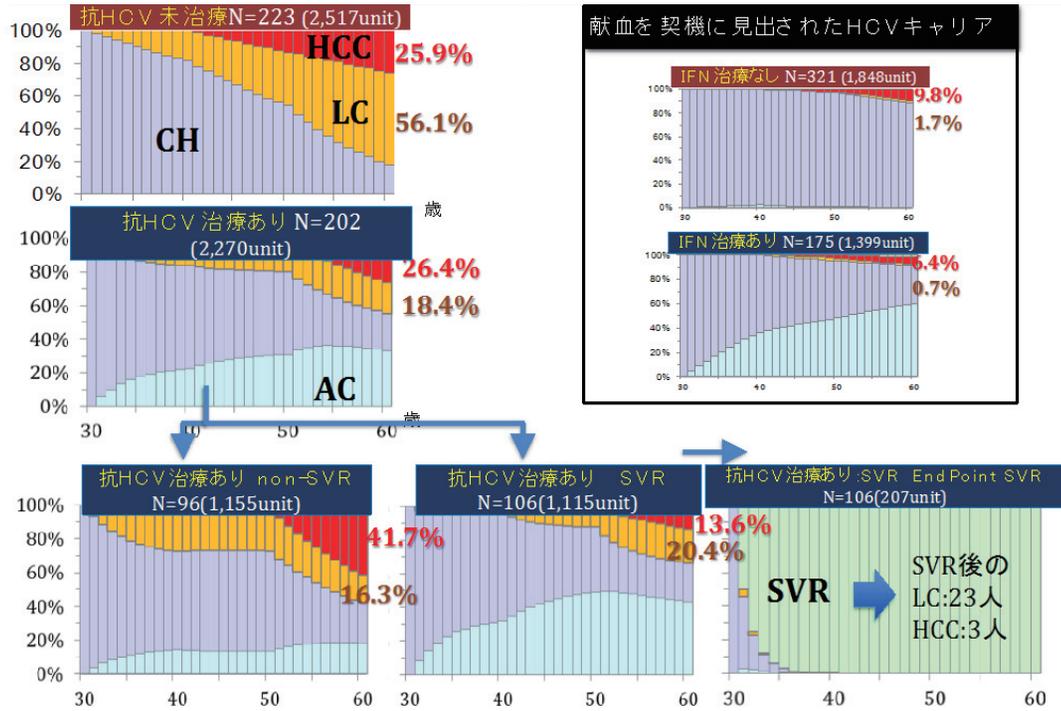


図 4 30 歳慢性肝炎を起点とした治療介入の有無別・治療効果別の 30 年累積肝疾患罹患率

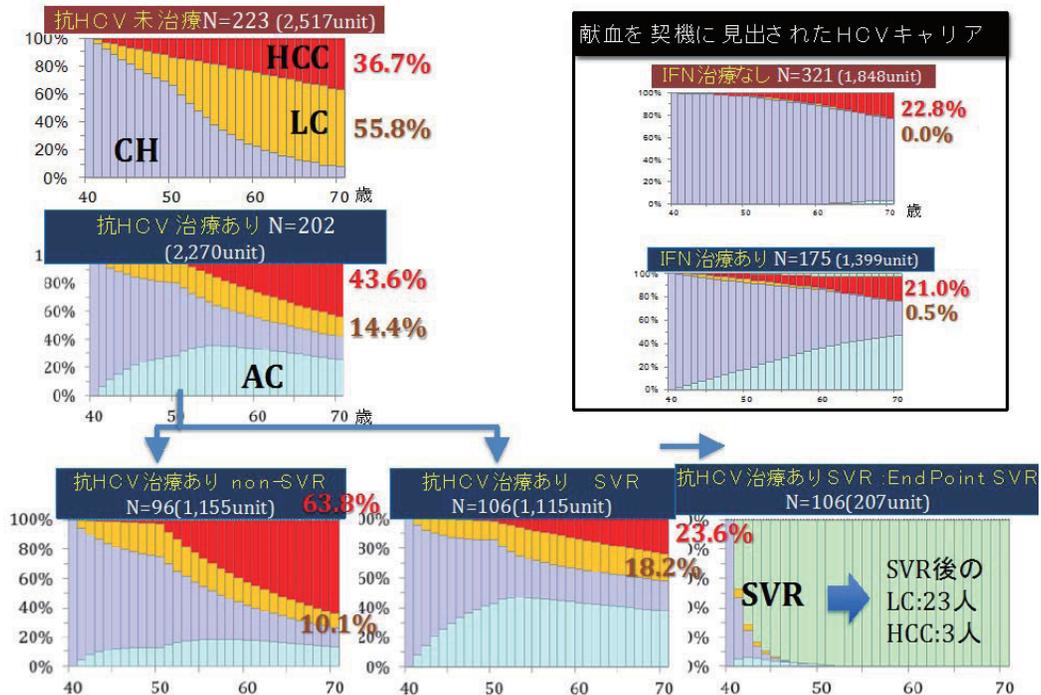


図 5 40 歳慢性肝炎を起点とした治療介入の有無別・治療効果別の 30 年累積肝疾患罹患率

表1 治療介入がない場合における30歳慢性肝炎を起点とした30年後の累積罹患率

	AC	CH	LC	HCC
HIV/HCV 重複感染者	0.0%	18.0	56.1%	25.9%
献血を契機に見出されたHCVキャリア	0.2%	88.3%	1.7%	9.8%

2) 40歳慢性肝炎を起点とした30年後の累積肝疾患罹患率(図5)

40歳慢性肝炎を起点とした30年後の累積肝疾患罹患率は、治療介入がない群では慢性肝炎7.4%、肝硬変55.8%、肝癌36.7%であった。

治療効果があった(SVR)群では、40歳慢性肝炎を起点とした30年後の累積肝疾患罹患率は、無症候性キャリア38.2%、慢性肝炎19.9%、肝硬変18.2%、肝癌23.6%であった。

D. 考察

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310例について解析を行い、実際の診断データを用いて5肝病態間の病態推移確率を算出し、病態推移を推計した。

HIV/HCV重複感染者に対して抗ウイルス治療介入がない場合では、40歳慢性肝炎を起点とした30年後累積肝硬変罹患率は55.8%、累積肝癌罹患率は36.7%と高い値と推定された。

また、抗ウイルス治療を行わなかった病態でのHIV/HCV重複感染群とHCV単独感染群との比較では、HCV単独感染群では、累積肝硬変罹患率は1.7%、累積肝癌罹患率は9.8%であり、HIV/HCV重複疾患の累積肝硬変罹患率は56.1%、累積肝癌罹患率は25.9%であった。以上の結果からHIV/HCV重複疾患の肝病態の予後がより悪いことが示唆された。

マルコフモデルを用いた病態推移の推定方法は、 Kaplan-Meier法と異なり、観察期間より長期の予後が推定できること、2状態だけでなく複数の状態間の病態推移を考慮できること、病態の進行だけでなく逆戻り(改善)も考慮できること、年齢による病態進行の違いを考慮できること、追跡開始年齢を自由に設定することができること、打ち切り例が無情報ではない(バイアスが存在している)ときであっても、Kaplan-Meier法と比べ累積罹患率の推定への影響が小さい、という長所がある。

この方法を用いて、本研究では、長期間観察されたHIV HCV重複感染集団の病態変化を記載した貴重な資料をもとに、一年推移確率を算出し、これをもとに30年あるいは40年の病態推移を推定するこ

とが可能となった。

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