

血液透析患者コホートの長期予後と死因に関する調査研究

研究代表者： 田中 純子¹⁾

研究協力者： 正木 崇生²⁾、片山 恵子¹⁾³⁾、大久真幸¹⁾、秋田智之¹⁾、KOKO¹⁾、
山本 周子¹⁾、永島 慎太郎¹⁾

1)広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学

2)広島大学病院 腎臓内科学

3)安田女子大学 看護学部看護学科 公衆衛生看護学

協力医療機関：

特定医療法人あかね会 中島土谷クリニック

医療法人一陽会(3 施設:原田病院、一陽会クリニック、イーストクリニック)

医療法人辰川会 山陽病院

医療法人社団スマイル 博愛クリニック

医療法人社団仁友会 尾道クリニック

山下医院

医療法人中央内科クリニック

博美医院

フェニックスクリニック

研究要旨

現時点の血液透析患者における肝炎ウイルス感染状況の把握及び血液透析患者の生命予後に関連する要因を明らかにする目的で、1999 年から 2017 年にわたり最大 18 年余の長期間の追跡を行っている血液透析患者集団を対象とした血清疫学調査及び転帰調査を行った。

全対象者 3,974 名を調査エントリー時期別の 2010 年以前のエントリー群と、2011 年以降エントリー群の 2 群に分けて解析を行った。

HBs 抗原陽性率は、2011 年以降 Entry 群 0.49%であり、2010 年以前 Entry 群(2.36%)より有意に低い陽性率を示した。2011 年以降 Entry 群の HCV 抗体陽性率(8.24%)及び HCV RNA 陽性率(6.89%)はいずれも 2010 年以前 Entry 群よりも有意に低値であった($p < 0.0001$)。

調査期間内に全対象者中の 56.0%が死亡しており、2010 年以前 Entry 群の死亡は 61.5%を示し、2011 年以降 Entry 群の死亡(37.0%)より有意に高い割合を示した。死因は、両群間ともに、感染症、心不全、脳血管疾患による死亡が上位を占めており、HCC 以外の悪性腫瘍は 6~7%であった。肝細胞癌あるいは肝硬変/肝不全による死亡は、全死因の 1~2%と低い割合であった。肝炎ウイルス感染に起因した肝細胞癌による死亡のうち、2010 年以前 Entry 群においては、52.9%(9/17 例)、肝硬変では 66.7%(22/33 例)であった。

生命予後の要因分析を行った結果、性別、出生年、透析開始年齢、原疾患、糖尿病が生命予後と関連していたが、HBs 抗原陽性率、HCV RNA 陽性率は、生命予後との関連が認められなかった。

A. 研究目的

1999年から2017年にわたって最大18年余の長期間の追跡を行っている血液透析患者集団を対象として、血清疫学調査及び転帰調査を行い、現時点の血液透析患者における肝炎ウイルス感染状況の把握と、血液透析患者の生命予後に関連する要因を明らかにし、血液透析患者に対するC型肝炎の治療導入等の基礎資料とする。

B. 対象と方法

【対象】

広島県内の9つの血液透析医療機関の全血液透析患者のうち、調査期間内(1999年11月から2018年3月)の全対象者3,974名(男性2,400名、女性1,574名)を2010年以前にエントリーした群の3,087名と、2011年以降にエントリーした群の887名の2群に分けて解析を行った。

【方法】

1. 転帰調査

2018年3月時点における転帰を属性と10の調査項目により行った。

【調査項目】

属性(性・年齢・生年月日)、透析導入日、転帰、死因、死亡日、糖尿病の有無、原疾患、合併症等及びB型肝炎ウイルス検査結果(HBsAg, HBV DNA)、C型肝炎ウイルス検査結果(HCVAb, HCV RNA)、肝炎ウイルスキャリアの肝疾患臨床経過(肝細胞癌、肝硬変の発症)

2. 血清疫学調査

通常診察の検査時に、追加採血を行い、下記の項目について測定を行った。HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体を測定し、HCV RNAの検出を行った。さらにHBs抗原陽性例やHCV RNA陽性例についてはHBV DNAの検出、HBV genotyping、HCV genotypingを行った。

1)測定項目及び測定試薬は、

(1)HBs抗原(CLEIA法):Lumipulse® II HBsAg,

(2)HBs抗体(CLEIA法):Lumipulse® HBsAb-N,

(3)HBc抗体(CLEIA法):Lumipulse® HBcAb-N,

(4)HCV抗体(CLEIA法):Lumipulse® II オーズ® HCVを用いて各項目を測定した。

2)HBV DNAの検出は、S region領域にプライマーを設定したnested PCR及びReal time PCRを行い、HCV RNAの検出は、5'NCあるいはcore領域にプライマーを設定したnested RT PCR及びReal time PCRにより行った。

3. 生命予後解析

透析患者の生命予後に影響を与える要因について、ログランク検定およびCoxの比例ハザード回帰分析により検討した。観察期間は、透析導入日～死亡日(または最終観察日)とし、イベントは死亡(全死因)、説明変数は、性別:男性、女性(base)、出生年:1905-24年,1925-44年,1945年以降(base)、透析開始時年齢:49歳以下、50-59歳(base)、60-69歳、70歳以上、原疾患:慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症(base)、腎硬化症、その他、糖尿病:あり、なし(base)、B型肝炎ウイルス検査結果(HBsAg):陽性、陰性(base)、C型肝炎ウイルス検査結果(HCV RNA):陽性、陰性(base)、とした。

統計解析には、JMP 13 (SAS Institute Inc.)を用いた。

【倫理的配慮】

本研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得(第疫-294-2号)、協力医療機関において必要な場合は、倫理審査を行った。

C. 結果

1. エントリー時期別にみた患者背景

1)解析対象者の内訳

全対象者3,974名を2群に分けた2010年以前のエンタリー群3,087名の内訳は、男性1,815名、女性1,271名、透析導入時の年齢は 58.0 ± 15.8 歳であった。一方、2011年以降のエンタリー群887名は、男性585名、女性302名、透析導入時の年齢は 63.3 ± 14.1 歳であった(<0.0001)。また、透析導入期間は、2010年以前のエンタリー群では中央値9.8年(0-43.2年)、2011年以降エンタリー群は中央値7年(0.2-41.6年)であった(<0.0001) (図1)。

2)原疾患

2010年以前のエンタリー群では、慢性糸球体腎炎が37.4%、糖尿病性腎症を27.3%、不明が30.7%であったが、2011年以降エンタリー群では、慢性糸球体腎炎が12.3%、糖尿病性腎症を13.8%、不明が

71.7%を占めた。

3)糖尿病の有無：

2010年以前のエントリー群では36.1%、2011年以降エントリー群では16.7%であった($p<0.0001$)。

2. 血清疫学調査による肝炎ウイルス感染状況

HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率及びHCV RNA陽性率は、いずれも2010年以前の調査エントリー群の方が有意に2011年以降調査エントリー群より高かった(図2)。

1)HBs抗原陽性率

2010年以前のエントリー群3,087名のHBs抗原陽性率は2.36%、2011年以降エントリー群887名では0.49%であった($p=0.0006$)。

2)HCV抗体陽性率

2010年以前のエントリー群のHCV抗体陽性率は17.59%、2011年以降エントリー群では8.24%であった($p<0.0001$)。

3)HCV RNA陽性率

2010年以前のエントリー群のHCV RNA陽性率は13.96%、2011年以降エントリー群では6.89%であった($p<0.0001$)。

3. 転帰調査

1)転帰

2010年以前のエントリー群の転帰の内訳は、死亡61.5%、転院24.5%、通院中13.9%であった。一方、2011年以降エントリー群では死亡37.0%、転院12.9%、通院中48.7%であった。

2)エントリー時期別にみた死因の内訳

2010年以前のエントリー群3,087名は、61.5%の1,897名が死亡し、死因の内訳を見ると心不全が23.2%、感染症が15.8%、脳血管疾患は8.6%、肝がん以外の悪性腫瘍が6.9%であった。2011年以降のエントリー群887名のうち、328名(37.0%)が死亡し、死因は心不全16.8%、感染症18.3%、脳血管疾患7.0%が上位を占め、肝がん以外の悪性腫瘍による死亡は6.4%であった。肝炎ウイルス感染に起因した肝細胞癌による死亡のうち、2010年以前Entry群においては、52.9%(9/17例)、肝硬変では66.7%(22/33例)であった(図3)。

4. 生命予後解析

単変量解析による生命予後解析では、出生年が若く、透析開始年齢が若いこと、糖尿病の合併がないことが有意に生命予後に関連を認めた。比例ハザードの要因分析を行った結果、性別、出生年、透析開始年齢、原疾患、糖尿病が生命予後と関連していたが、HBs抗原陽性率、HCV RNA陽性率は、生命予後との関連が認められなかった(図4)。

D. 考察

1)本研究の対象の血液透析患者集団におけるHCV抗体陽性率及びHCV RNA陽性率は、一般集団における陽性率より高い値を示し、引き続き感染予防が重要であると考えられた。

2)追跡期間中の死亡は56.0%であり、感染症、心不全、脳血管疾患による死亡が上位を占めていた。日本の死因の1位を占める悪性新生物についてみると、HCC以外の悪性腫瘍は6~7%であり、肝細胞癌あるいは肝硬変/肝不全による死亡は全死因の1~2%と低い割合であった。

3)生命予後についての要因分析を行った結果、生命予後と有意に関連を示したのは性別、出生年、透析開始年齢、原疾患、糖尿病であったが、HBs抗原陽性率、HCV RNA陽性率は、生命予後との関連が認められなかった。

E. 結論

HBs抗原陽性率は、2010年以前Entry群は2.36%、2011年以降Entry群0.49%と有意に低い陽性率を示した($p=0.0006$)。HCV抗体陽性率は、2010年以前Entry群17.59%、2011年以降Entry群8.24%、HCV RNA陽性率は13.96%vs6.89%といずれも2010年以前Entry群よりも有意に低値であった($p<0.0001$)。

長期間追跡を行っている血液透析患者集団における死因は感染症、心不全、脳血管疾患による死亡が上位を占めており、HCC以外の悪性腫瘍は6~7%、肝細胞癌あるいは肝硬変/肝不全による死亡は全死因の1~2%であった。

生命予後の要因分析では、性別、出生年、透析開始年齢、原疾患、糖尿病が生命予後と関連を示したが、HBs抗原陽性率、HCV RNA陽性率は、生命予後との関連が認められなかった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

- 1) A 18-year followed-up cohort study on long term prognosis related to hepatitis virus infection among hemodialysis patients in Hiroshima. APASL 2018i. Japan.
- 2) 透析患者コホート疫学調査 2017-血液透析患者コホートの長期予後と死因に関する調査研究-第 54 回日本肝臓学会総会.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

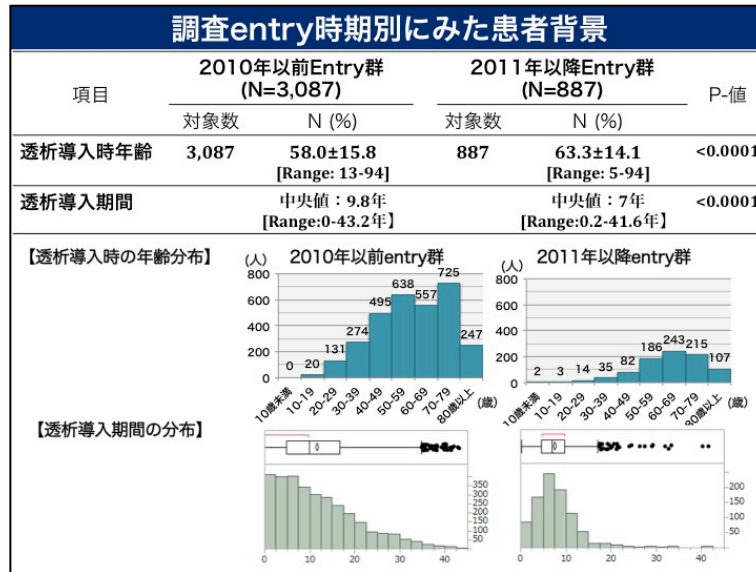


図 1. 調査エントリー時期別にみた透析導入時年齢と透析導入期間

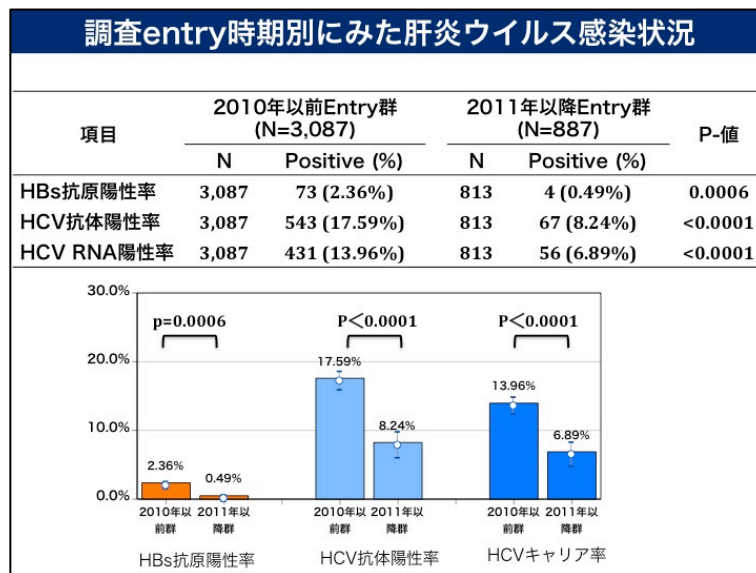


図 2. 調査エントリー時期別にみた肝炎ウイルス感染状況

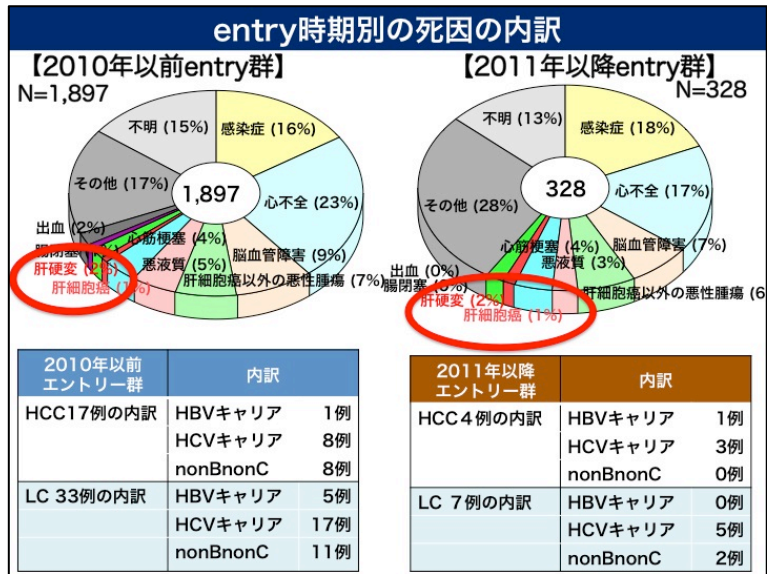


図 3. 死因の内訳

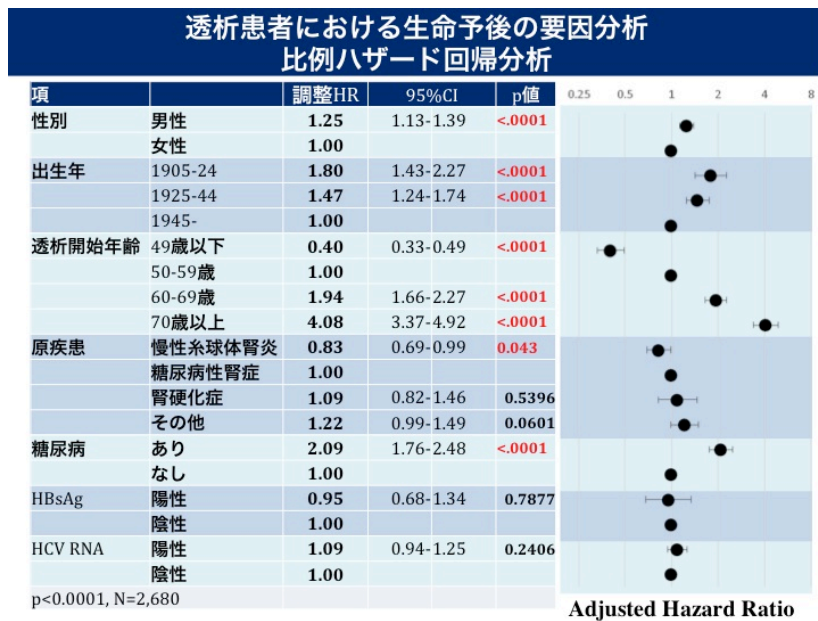


図 4. 生命予後の要因分析