厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 30 年度　分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

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 惠子 [1)3)]、大久真幸 [1)]、秋田智之 [1)]、KOKO[1)]、
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 オーソ® 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 年以前のエントリー群 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 年以降のエントリー群 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 年以前のエントリー群では中央値 9.8 年(0-43.2 年)、2011 年以降エントリー群は中央値 7 年(0.2-41.6 年)であった(<0.0001) (図 1)。

2)原疾患

2010 年以前のエントリー群では、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 年以降エントリー群では、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(<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 1897 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.

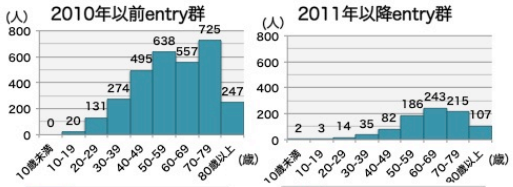
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

調査entry時期別にみた患者背景

項目	2010年以前Entry群 (N=3,087) 対象数	N (%)	2011年以降Entry群 (N=887) 対象数	N (%)	P-値
透析導入時年齢	3,087	58.0±15.8 [Range: 13-94]	887	63.3±14.1 [Range: 5-94]	<0.0001
透析導入期間		中央値：9.8年 [Range:0-43.2年]		中央値：7年 [Range:0.2-41.6年]	<0.0001

【透析導入時の年齢分布】



【透析導入期間の分布】

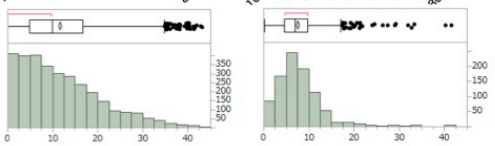


図 1. 調査エントリー時期別にみた透析導入時年齢と透析導入期間

調査entry時期別にみた肝炎ウイルス感染状況

項目	2010年以前Entry群 (N=3,087) N	Positive (%)	2011年以降Entry群 (N=887) N	Positive (%)	P-値
HBs抗原陽性率	3,087	73 (2.36%)	813	4 (0.49%)	0.0006
HCV抗体陽性率	3,087	543 (17.59%)	813	67 (8.24%)	<0.0001
HCV RNA陽性率	3,087	431 (13.96%)	813	56 (6.89%)	<0.0001

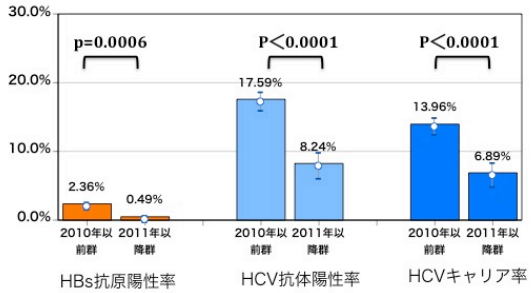
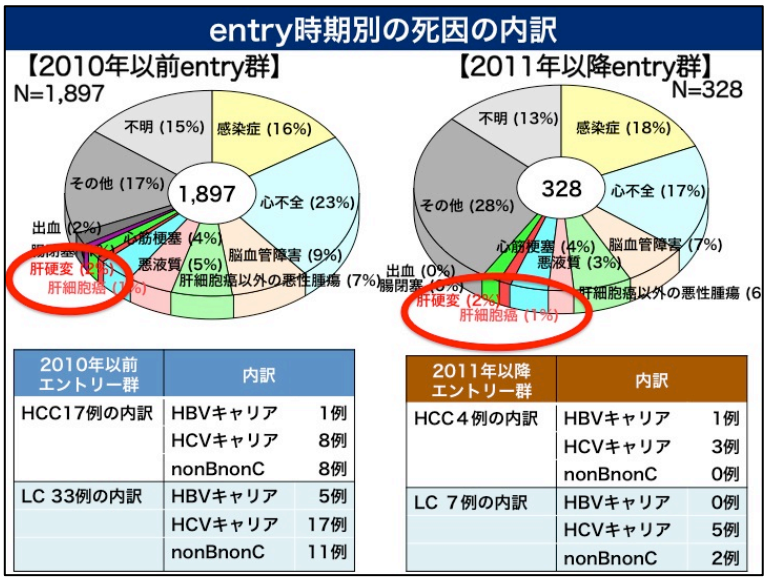


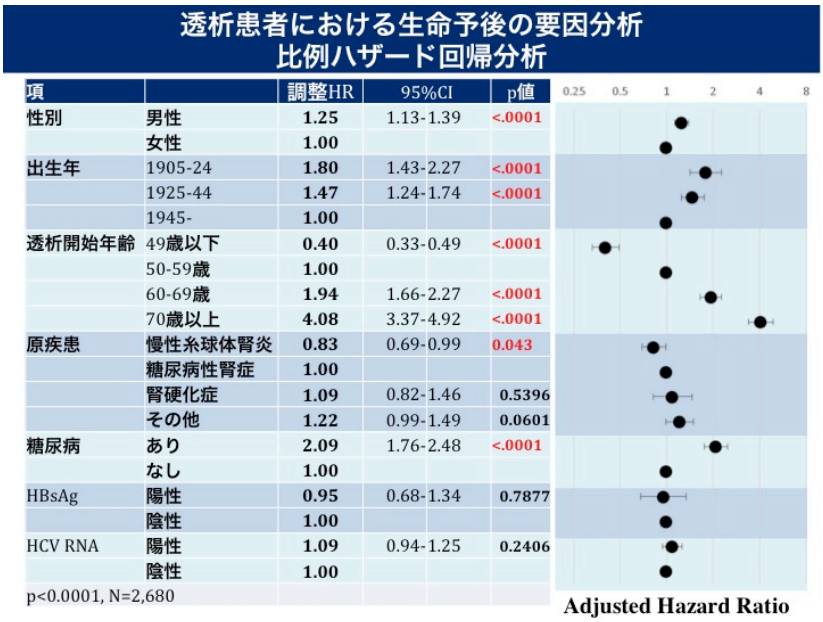
図 2. 調査エントリー時期別にみた肝炎ウイルス感染状況



2010年以前エントリー群	内訳	
HCC17例の内訳	HBVキャリア	1例
	HCVキャリア	8例
	nonBnonC	8例
LC 33例の内訳	HBVキャリア	5例
	HCVキャリア	17例
	nonBnonC	11例

2011年以降エントリー群	内訳	
HCC４例の内訳	HBVキャリア	1例
	HCVキャリア	3例
	nonBnonC	0例
LC ７例の内訳	HBVキャリア	0例
	HCVキャリア	5例
	nonBnonC	2例

図 3. 死因の内訳



項		調整HR	95%CI	p値
性別	男性	1.25	1.13-1.39	<.0001
	女性	1.00		
出生年	1905-24	1.80	1.43-2.27	<.0001
	1925-44	1.47	1.24-1.74	<.0001
	1945-	1.00		
透析開始年齢	49歳以下	0.40	0.33-0.49	<.0001
	50-59歳	1.00		
	60-69歳	1.94	1.66-2.27	<.0001
	70歳以上	4.08	3.37-4.92	<.0001
原疾患	慢性糸球体腎炎	0.83	0.69-0.99	0.043
	糖尿病性腎症	1.00		
	腎硬化症	1.09	0.82-1.46	0.5396
	その他	1.22	0.99-1.49	0.0601
糖尿病	あり	2.09	1.76-2.48	<.0001
	なし	1.00		
HBsAg	陽性	0.95	0.68-1.34	0.7877
	陰性	1.00		
HCV RNA	陽性	1.09	0.94-1.25	0.2406
	陰性	1.00		

p<0.0001, N=2,680

図 4. 生命予後の要因分析