

血液透析患者における HCV 新規感染後の長期予後

研究分担者 菊地 勘 医療法人社団豊済会 下落合クリニック

研究要旨

肝硬変や肝癌の発症には罹病期間が重要な因子となるが、HCV 感染透析患者と非感染透析患者を比較して生命予後を検討したこれまでの論文では、観察開始までの HCV 感染期間が不明である。

今回、HCV 新規感染後の透析患者と非 HCV 感染透析患者を対象として、新規感染後からの生命予後の比較を行った。

2006 年末に慢性の血液透析を行っていた 242,609 人を基集団として解析対象として 78470 人を設定した。その中から、2006 年末から 2007 年末の 1 年間で HCV に新規感染した 777 人透析患者を対象として、非感染透析患者との 9 年間の生命予後の比較、肝硬変と肝癌による死亡率の比較を行った。すなわち、新規感染患者 777 人と非感染患者 77,693 人を、20 の調整項目で 1 : 3 の PS マッチングを行い、非感染患者 2,331 人が選択された。また、マッチング後は 20 項目すべてに統計学的な有意差がないことを確認した。

その結果、

- 1) HCV 新規感染後 9 年間の生存率は低率であった（Log-Rank test で $P=0.005$ 、有意に低率、Cox 回帰分析でもハザード比（HR）1.211（95%CI；1.077-1.360）と、有意に低率）。
- 2) 一方、9 年間での肝硬変による死亡（Log-Rank test $P<0.001$ 、有意に高率、Cox 回帰分析も HR 4.967（95%CI；1.499-16.460）、有意に高率）や肝癌による死亡（Log-Rank test $P=0.001$ 、有意に高率、Cox 回帰分析も HR 4.718（95%CI；1.608-13.845）、有意に高率）が非常に高率であった。
- 3) また、2006 年末から 2007 年末の 1 年間での新規感染は、0.99 人/100 人年と非常に高率であった。

2007 年末時点での、透析施設における HCV の新規感染は存在しており、その新規感染が感染透析患者の生命予後低下の要因となっていた。

以上により、

新規感染後 10 年以内でも肝硬変・肝癌による死亡が高率であり、透析施設での水平感染を防止する感染対策が非常に重要になるとともに、HCV 感染透析患者への Direct Acting Antiviral（DAA）を使用した抗ウイルス療法が重要となる。

A. 研究目的

2019 年の Kidney International に掲載された Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study（DOPPS）の報告では、phase 1 が開始された 1996 年から phase 5 が終了する 2015 年までに、透析施設での HCV の新規感染率と有病率は減少傾向にあるが、依然として高率であることが報告されている。また、2019 年に透析患者における HCV 感染と生命予後について、本邦の論文 2 報を含む meta-analysis が行われており、

HCV 感染が生命予後や肝臓病関連死亡のリスク因子であることが示されている。

肝硬変や肝癌の発症には罹病期間が重要な因子となるが、HCV 感染透析患者と非感染透析患者を比較して生命予後を検討したこれまでの論文では、観察開始までの HCV 感染期間が不明である。

今回、HCV 新規感染後の透析患者と非 HCV 感染透析患者を対象として、新規感染後からの生命予後の比較を行った。

本研究により、透析患者における HCV 新規感染率、および感染後の長期予後が明らかとなる。これにより、透析施設での HCV 感染対策の重要性を啓発する根拠となり、HCV 感染患者への治療を推進する根拠となることが期待される。

B. 研究方法

対象：

- ① 2006 年末に慢性の血液透析を行っていた 242,609 人の中で、年齢 18 歳以上、透析歴 3 ヶ月以上、週の透析回数が 3 回の条件を満たす 201,720 人。
- ② ①の中で、2006 年末に HCV 抗体が陰性で 2007 年末の HCV 抗体が測定されている 133,062 人。
- ③ ②の中で、HBs 抗原が陰性の 129,990 人。
- ④ ③の中で、1 年後の 2007 年末に生存しており、その後の予後調査に必要なデータに欠損がない 126,864 人。
- ⑤ ④の中で、プロペンシティスコア (PS) を計算するための調整因子がすべて揃っている 78,470 人。

上記の 78,470 人を最終の対象とした。

方法：

- ① 対象 78,470 人が 2006 年末から 2007 年末の 1 年間に HCV 抗体が陽転化した患者を、HCV 新規感染患者と定義する。
- ② 新規感染患者が未感染であった 2006 年末の時点で、新規感染患者とそれ以外の患者の 1:3 の PS マッチングを施行する。
- ③ マッチング後の患者を対象に、2007 年末から 2016 年末まで、新規感染後から 9 年間の生命予後を、新規感染患者と非感染患者で比較する。
- ④ 新規感染患者と非感染患者の予後比較は、Kaplan-Meier 法を行い、Log-Rank test による検定を行う。また Cox 比例ハザードモデルを使用して生存分析を行う。

なお、マッチングに使用した項目は、2006 年末に調査および測定していた以下の 20 項目である。年齢、性別、透析歴、透析導入の原因疾患、透析時間、体重、心筋梗塞既往、脳出血既往、脳梗塞既往、四肢切断の既往、尿素窒素、クレアチニン、アルブミン、総コレステロール、カルシウム、リン、インタクト PTH、

ヘモグロビン、フェリチン、Kt/V。

(倫理面への配慮)

本研究データは、匿名化されたファイルを使用しており、個人や施設を特定することはできない。

C. 研究結果

- ① 2006 年末から 2007 年末の 1 年間での新規感染と PS マッチング
78,470 人の中で HCV 抗体が陽転化した患者は 777 人であり、HCV 新規感染は 0.99 人/100 人年であった。
この新規感染患者 777 人と非感染患者 77,693 人を、20 の調整項目で 1:3 の PS マッチングを行い、非感染患者 2,331 人が選択された。また、マッチング後は 20 項目すべてに統計学的な有意差がないことを確認した。
- ② HCV 新規感染後の生存率
HCV 新規感染 9 年間の生存率は、Log-Rank test で $P=0.005$ と、新規感染患者で有意に低率であり、Cox 回帰分析でもハザード比 (HR) 1.211 (95%CI; 1.077-1.360) と、有意に低率であった。
- ③ HCV 新規感染後の肝硬変による死亡
HCV 新規感染後の肝硬変による死亡は、Log-Rank test で $P<0.001$ と、新規感染患者で有意に高率であり、Cox 回帰分析でも HR 4.967 (95%CI; 1.499-16.460) と、有意に高率であった。
- ④ HCV 新規感染後の肝癌による死亡
HCV 新規感染後の肝癌による死亡は、Log-Rank test で $P=0.001$ と、新規感染患者で有意に高率であり、Cox 回帰分析でも HR 4.718 (95%CI; 1.608-13.845) と、有意に高率であった。
- ⑤ HCV 新規感染後のその他の言による死亡
心疾患、脳血管疾患、感染症、悪性新生物 (肝癌以外) による死亡に統計学的な有意差は無かった。

D. 考察

透析患者における HCV 新規感染を把握して、感染後からの生命予後を大規模な集団で長期に観察した、世界で最初の観察研究である。HCV 新規感染後 9 年間の生存率は低率であり、9 年間での肝硬変や肝癌に

よる死亡が非常に高率であった。また、2006 年末から 2007 年末の 1 年間の新規感染は、0.99 人/100 人年と非常に高率であった。2007 年時点での、透析施設における HCV の新規感染は存在しており、その新規感染が感染透析患者の生命予後低下の要因となっていた。新規感染後 10 年以内でも肝硬変・肝癌による死亡が高率であり、透析施設での水平感染を防止する感染対策が非常に重要になるとともに、HCV 感染透析患者への Direct. Acting Antiviral (DAA) を使用した抗ウイルス療法が重要となる。

平成 29 年度の厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）、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の分担研究報告書、「透析施設での肝炎ウイルス感染状況と検査・治療に関する研究」では、HCV 抗体陽性または HCV RNA 陽性透析患者の肝臓専門医への紹介率は 22.8%（5730 人中 1308 人）と低率であり、治療の必要性の啓発と透析医と肝臓医との連携の重要性が述べられている。

透析施設での HCV 感染対策については、「透析医療における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（四訂版）」に記載されており、治療については、「C 型肝炎治療ガイドライン（第 7 版）」に、腎機能障害・透析例への治療が記載されている。これらのガイドラインの啓発を行い、透析施設での HCV 新規感染の撲滅、HCV 感染患者への DAA 治療の推進が重要となる。

E. 結論

1. 透析施設での新規感染は存在しており、透析患者の生命予後低下の要因となっている。
2. 新規感染後 10 年以内でも肝硬変・肝癌による死亡が高率である。
3. 透析施設での HCV 感染対策、HCV 感染患者への DAA 療法が重要となる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

