

血液透析患者コホートの長期予後、死因、HBV・HCV Genotype 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⁾、KOKO¹⁾、片山 恵子¹⁾³⁾、杉山文¹⁾、山本 周子¹⁾、永島 慎太郎¹⁾、
秋田智之¹⁾、大久真幸¹⁾、松尾順子¹⁾⁴⁾

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

4)広島通信病院 内科

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

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コホートを対象とした血清疫学調査及び転帰調査により、肝炎ウイルス感染状況の把握、同コホートにおける肝炎ウイルス持続感染者のHBV及びHCVの遺伝子型の分布、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ことを目的として本研究を行った。

全対象者3,968名について、透析導入時期を、1990年以前、1991年から2001年の期間、2002年以降の3群に分けて解析を行った。その結果、以下のことが明らかとなった。

- 1) 対象コホートのHBs抗原陽性率は1.9%であり、透析導入時期別には、1990年以前の透析導入群；2.8%、1991～2001年導入群；2.2%、2002年以降導入群；1.3%、透析導入時期が遅くなるにつれてHBsAg陽性率は有意に低下する傾向を認めた($p=0.0113$)。HCV抗体陽性率(全対象者：15.9%、3群の陽性率：33.3%、15.8%、9.5%)及びHCVRNA陽性率(全対象者：12.0%、3群の陽性率：26.5%、11.7%、7.0%)も透析導入時期が遅くなるにつれて有意に低値となる傾向を認めた($p<0.0001$)。
- 2) 透析患者集団における全HBVキャリア77名及び全HCVキャリア476名の遺伝子型について解析した結果、HBV感染についてはHBV Genotype C2が優位であり、HCVについてはgenotype 1bが優位であり、わが国の一般集団におけるHBV・HCVの遺伝子型の分布と同様の傾向を認めた。
- 3) 対象コホートの死因は、心不全、感染症、脳血管疾患が上位であり、肝細胞癌による死亡は、いずれの群も1%、肝硬変あるいは肝不全による死亡は1～2%であった。

4) 長期追跡を行った本コホートにおける生命予後の要因分析の結果、性別、出生年、透析開始年齢、糖尿病が生命予後と関連を示したが、2002年以降に透析導入した群においては、B型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスに持続感染していることが有意に生命予後不良に関連した。

以上により、本透析コホートにおけるHBs抗原陽性率は1.9%、HCV抗体陽性率は15.9%、HCV RNA陽性率12.0%であり、2002年以降に透析導入した群ではいずれの陽性率も低くなる傾向にあること、一般集団の肝炎ウイルス感染の陽性率に比較して依然高い値を示していること、同コホートの肝炎ウイルスキャリアではHBV genotype C2及びHCV genotype 1bが優位であること、2002年以降に透析導入した群においては、B型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスに持続感染していることが有意に生命予後不良に関連していることが明らかとなった。

以上の結果は、肝炎ウイルスに持続感染している透析患者の抗ウイルス治療を行う上で、また感染病態を考える上での有用な基礎的資料となると考えられた。

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、血液透析患者における肝炎ウイルス感染状況及び同コホートにおけるHBV及びHCV遺伝子型の分布及び、血液透析患者の生命予後に関連する要因を明らかにし、血液透析患者に対する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3,983名のうち、解析可能であった3,968名(男性2,397名、女性1,571名)を対象とした(図1)。

透析導入時期別に3群に分け、1990年以前の透析導入群528名、1991年から2001年の透析導入群2,003名、様々な肝炎対策が実施された2002年以降の透析導入群1,437名について解析を行った(図2)。

【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(HCV Ab, 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、及びHBVとHCVの遺伝子の部分塩基配列を行い、遺伝子型の決定を行った。

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 オーツ®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) HBV及びHCVの遺伝子型の決定

Direct Sequenceにより部分塩基配列を決定し、Genetyx®-Mac version18によりNJ法による系統樹解析を行った。

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(有意水準0.05)。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(疫-E294-2)、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

調査期間内の全対象者 3,968 名を 3 群に分けた1990年以前の透析導入群 528 名の内訳は、男性 307 名、女性 221 名、透析導入時の年齢は中央値 40 歳(31.3-49)歳、透析導入期間は中央値 25.5(18.8-30.4)年であった。1991年から2001年の透析導入群 2,003 名は男性 1,179 名、女性 824 名、透析導入時の年齢は同 61 歳(50-70)歳、透析導入期間は中央値 8.8(4.7-15)年、2002年以降の透析導入群 1,437 名は、男性 911 名、女性 526 名、透析導入時の年齢は同 66 歳(57-75)歳、透析導入期間は中央値 6.6(3.7-9.6)年であった(図 3)。

2) 原疾患

1990年以前の透析導入群では、慢性糸球体腎炎が 80.0%、糖尿病性腎症を 7.8%、腎硬化症が 0.9%であったが、1991年から2001年の透析導入群では、慢性糸球体腎炎が 41.5%、糖尿病性腎症を 35.4%、腎硬化症が 4.7%で、2002年以降の透析導入群においては、慢性糸球体腎炎が 29.3%、糖尿病性腎症を 44.9%、腎硬化症が 7.9%であった。

3) 糖尿病の有無

糖尿病罹患の割合は、1990年以前の透析導入群では 12.3%、1991年から2001年の透析導入群では 40.4%、2002年以降の透析導入群では 46.6%であった。

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 1990 年以前の透析導入群が、1991 年から 2001 年の透析導入群、2002 年以降の透析導入群より有意に高い陽性率を示し、最近になるに従い、陽性率は統計学的に有意に低下する傾向を認めた(図 4)。

1) HBs 抗原陽性率

1990 年以前の透析導入群の HBs 抗原陽性率は 2.8%(1.4-4.3)、1991 年から 2001 年の透析導入群は 2.2%(1.6-2.8)、2002 年以降の透析導入群では 1.3%(0.7-1.8)であった($p=0.0113$)。

2) HCV 抗体陽性率

1990 年以前の透析導入群の HCV 抗体陽性率は 33.3%(29.3-37.4)、1991 年から 2001 年の透析導入群は 15.8%(14.2-17.4)、2002 年以降の透析導入群では 9.5%(8.0-11.1)であった($p<0.0001$)。

3) HCV RNA 陽性率

1990 年以前の透析導入群の HCV RNA 陽性率は 26.5%(22.7-37.4)、1991 年から 2001 年の透析導入群は 11.7%(10.3-13.1)、2002 年以降の透析導入群では 7.0%(5.7-8.4)であった($p<0.0001$)。

4) HBV 及び HCV 遺伝子型の分布

肝炎ウイルス持続感染者の全 HBV キャリア 77 名についての遺伝子型の決定をしたところ、57 名(74.0%)について遺伝子型の決定が可能であり、genotype C2;49 名(86.0%)、B2;4 名(7.0%)、B1;3 名(5.3%)、A1;1 名(1.8%)であった。

一方、全 HCV キャリア 476 名の遺伝子型について解析した結果、355 名(74.6%)の遺伝子型の決定が可能であり、genotype 1b が 279 名(78.6%)、genotype 2a;49 名(13.8%)、genotype 2b;27 名(7.6%)であった。

3. 転帰調査

1) 転帰

全対象者 3,983 名のうち、2018 年 3 月時点死亡は 54.9%、転院 23.1%、不明 10 名、通院中は 21.7%(864 名)であった(図 1)。

2) 透析導入時期別にみた死因の内訳

1990 年以前の透析導入群 528 名は、56.1%が死亡し、1991 年から 2001 年の透析導入群では 62.1%、2002 年以降の透析導入群においては、47.3%が死亡しており、死因の内訳を見るといずれの群も、心不

全、感染症、脳血管疾患が上位であった。肝がん以外の悪性腫瘍はいずれの群も6~7%であった(図5)。全死亡のうち、肝細胞癌による死亡は、いずれの群も1%、肝硬変あるいは肝不全による死亡は1~2%であった。

4. 生命予後解析

単変量解析による生命予後解析では、透析導入時期別にみたいずれの群においても、出生年が若い、透析開始年齢が若いこと、原疾患が慢性糸球体腎炎であること、糖尿病がないことが、生命予後良好であった。

Coxの比例ハザード回帰分析による要因分析を行った結果、いずれの群においても、性別、出生年、透析開始年齢、糖尿病が生命予後に関連していた。一方、HBs抗原陽性率、HCV RNA陽性率については、2002年以降の透析導入群において、HBs抗原陽性であること、HCV RNA陽性であることが生命予後の不良と統計学的に有意な関連を認めた(図6)。

D. 考察

1) 社会で様々な肝炎対策が実施された2002年以降に透析導入された血液透析患者集団において、HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率及びHCV RNA陽性率が、低くなっている傾向を認めており、社会及び透析医療機関における肝炎ウイルス感染予防対策の効果が認められることが示唆された。

2) しかし、低下傾向のHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率及びHCV RNA陽性率は、一般集団の陽性率より依然高い値を示しており、引き続き同集団における感染予防が重要であると考えられた。

3) 透析患者集団における生命予後解析により、性別、出生年、透析開始年齢、糖尿病が生命予後に関連していることが再度確認された。

本研究の長期追跡による解析により、2002年以降の透析導入群において、B型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスに持続感染していることが生命予後不良に有意に関連することが明らかとなり、透析患者に対する積極的な肝炎治療の必要性が示唆された。

E. 結論

1) 血液透析集団におけるHBs抗原陽性率は1.9%、HCV抗体陽性率15.9%、HCV RNA陽性率12.0%と一般集団と比較して高い陽性率を示した。

2) 透析導入時期別に比較すると、2002年以降になるにつれてHBsAg陽性率、HCV抗体陽性率及びHCV RNA陽性率は有意に低下する傾向を認めた。

3) 肝炎ウイルス持続感染者のHBV遺伝子型はHBV Genotype C2、HCV遺伝子型はHCV genotype 1bが優位であった。

4) 対象コホートの死因は、心不全、感染症、脳血管疾患が上位であり、肝細胞癌による死亡は、いずれの群も1%、肝硬変あるいは肝不全による死亡は1~2%であった。

5) 長期にわたる透析コホートの生命予後の要因分析では、透析導入時期別にみた3群ともに性別、出生年、透析開始年齢、糖尿病が生命予後と関連を示した。

6) 2002年以降に透析導入した群において、B型肝炎ウイルスあるいはC型肝炎ウイルスに持続感染していることが有意に生命予後に関連していた。

以上の結果は、肝炎ウイルスに持続感染している透析患者の抗ウイルス治療を行う上で、また感染病態を考える上での有用な基礎的資料となると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1) 18 years follow-up large cohort study on epidemiology of hepatitis C among hemodialysis patients, their long term prognosis and related risk factors: KoKo, Nagashima S, Yamamoto C, Akita T, Ohisa M, Sugiyama A, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J. HCV 2019 the 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses.2019.10.8 (Seoul, South Korea.)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

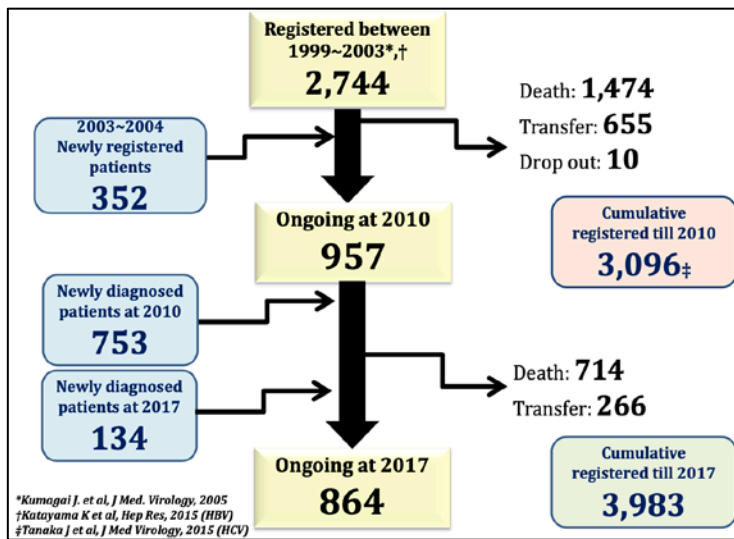


図 1. 透析コホート調査

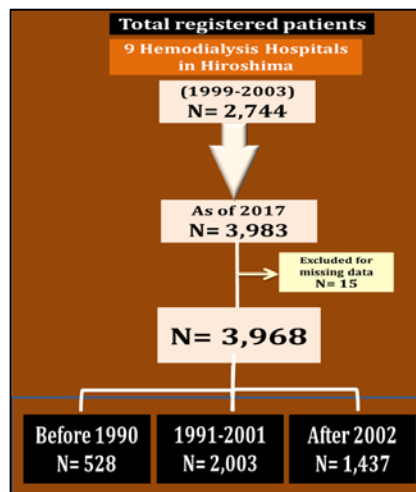


図 2. 解析対象者の内訳

Background characteristics of Hemodialysis patients							
Category	Variables	Before 1990		1991-2001		After 2002	
		N	%	N	%	N	%
Total		528	100.0%	2003	100.0%	1437	100.0%
Gender	Male	307	58.1%	1179	58.9%	911	63.4%
Birth year	Median [IQR]	1943(1935-1950)		1936(1927-1947)		1939(1931-1949)	
	1905-24	22	4.2%	382	19.1%	173	12.0%
	1925-44	269	50.9%	1030	51.4%	725	50.5%
	1945-64	224	42.4%	523	26.1%	453	31.5%
	1965-	13	2.5%	68	3.4%	86	6.0%
HD start age	Median [IQR]	4031.3-49		6150-70		6657-75	
	under 49	401	75.9%	485	24.2%	170	11.8%
	50-59	96	18.2%	436	21.8%	291	20.3%
	60-69	28	5.3%	545	27.2%	393	27.3%
	over 70	3	0.6%	537	26.8%	583	40.6%
HD duration	Median [IQR]	25.5(18.8-30.4)		8.8 (4.7-15)		6.6 (3.7-9.6)	
原疾患	慢性糸球体腎炎	357	80.0%	666	41.5%	388	29.3%
	糖尿病性腎症	35	7.8%	569	35.4%	595	44.9%
	腎硬化症	4	0.9%	75	4.7%	105	7.9%
	その他	50	11.2%	296	18.4%	236	17.8%
DM	Median [IQR]	62 12.3%		760 40.4%		618 46.6%	

図 3. 3 群別にみた解析対象者の

HBsAg, anti-HCV and HCV RNA prevalence in three groups

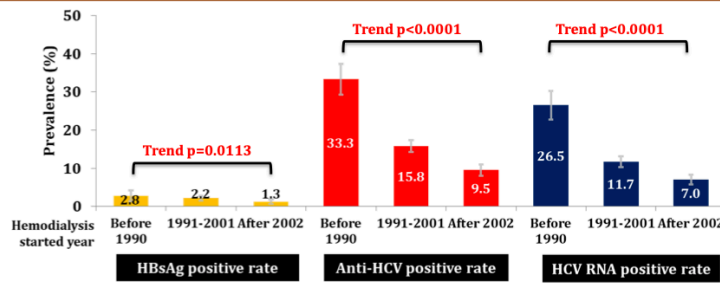


図 4. HBs 抗原陽性率, HCV 抗体陽性率, HCV RNA 陽性率

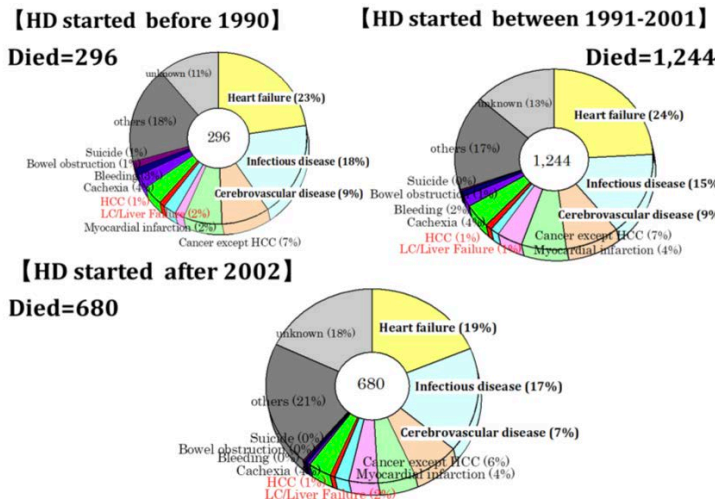


図 5. 3 群別にみた死因の内訳

Factors	Before 1990			1991-2001			After 2002		
	AHR	95%CI	p-value	AHR	95%CI	p-value	AHR	95%CI	p-value
Gender									
Male	1.56	1.17 - 2.08	0.002	1.23	1.08 - 1.40	0.002	1.33	1.12 - 1.59	0.001
Female	1.00			1.00			1.00		
Birth year									
1905-24	8.80	1.06 - 72.94	0.044	3.34	1.44 - 7.77	0.005	3.13	1.27 - 7.74	0.014
1925-44	9.83	1.36 - 70.90	0.023	3.18	1.41 - 7.17	0.005	1.56	0.65 - 3.75	0.319
1945-64	3.73	0.51 - 26.95	0.193	2.57	1.20 - 5.52	0.015	1.19	0.54 - 2.59	0.670
1965-	1.00			1.00			1.00		
Intro HD									
under 49	1.00			1.00			1.00		
50-59	2.57	1.75 - 3.77	<0.0001	1.80	1.31 - 2.47	0.000	1.13	0.69 - 1.85	0.626
60-69	6.50	2.78 - 15.22	<0.0001	3.38	2.36 - 4.86	<0.0001	2.11	1.18 - 3.76	0.012
over 70	42.32	4.56 - 392.80	0.001	7.06	4.73 - 10.53	<0.0001	4.79	2.61 - 8.79	<0.0001
原疾患									
慢性糸球体腎炎	1.00	0.54 - 1.86	0.999	0.88	0.71 - 1.09	0.231	0.93	0.61 - 1.42	0.739
糖尿病性腎症	1.00			1.00			1.00		
腎硬化症	1.32	0.33 - 5.31	0.697	1.13	0.80 - 1.61	0.483	1.02	0.64 - 1.64	0.919
その他	1.27	0.62 - 2.60	0.522	1.26	0.99 - 1.61	0.058	0.93	0.61 - 1.42	0.739
DM									
DM	2.06	1.25 - 3.39	0.004	2.12	1.73 - 2.59	<0.0001	1.59	1.06 - 2.37	0.024
not DM	1.00			1.00			1.00		
HBsAg									
Positive	1.73	0.95 - 3.13	0.072	0.52	0.32 - 0.85	0.009	2.38	1.12 - 5.06	0.024
Negative	1.00			1.00			1.00		
HCV RNA									
Positive	1.00	0.74 - 1.35	0.997	1.18	0.98 - 1.42	0.074	1.48	1.13 - 1.93	0.005
Negative	1.00			1.00			1.00		
N=434, death=228, p<0.0001			N=1546, death=968, p<0.0001			N=1251, death=580, p<0.0001			

図 6. 生命予後の要因分析