

慢性透析患者における HCV 新規感染後の長期予後および 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

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

2006 年末から 2007 年末の 1 年間で HCV に新規感染した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した結果、9 年間で肝硬変や肝癌による死亡が非常に高率であった。また、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、生命予後低下の要因となっていたことから、透析施設から HCV を撲滅するため、HCV 感染透析患者の生命予後改善のために抗ウイルス療法の施行が重要となる。

この治療を推進するため、令和 2 年に透析施設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の改訂を行い、HCV 感染透析患者への DAA 治療の推奨をステートメントに追加した。

慢性透析患者における HBs 陽性率は 1.2%であり腎機能正常者と同等であった。一方、HCV 抗体陽性率は 3.8%に低下しているが、腎機能正常者と比較して高いことがわかった。

今後、ガイドラインの啓発を行い、肝臓専門医への紹介率や抗ウイルス療法の施行率の上昇、透析施設からの肝炎撲滅、HCV 感染透析患者の生命予後の改善に繋げたい。

A. 研究目的

慢性透析患者における HCV 新規感染率、および新規感染後の長期予後が明らかにする。この結果、HCV の新規感染率が高率であり、この新規感染が生命予後に影響するのであれば、透析施設での HCV 感染対策および透析患者における HCV 治療を推進することが重要となる。

平成 27 年に発行された「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）」には、HCV 感染透析患者に対する治療の記載が無く、これを改訂して治療を啓発および推進する必要がある。

このガイドラインの改訂を行うとともに、全国の透析施設における HBV および HCV の感染状況、肝炎対策や治療の状況を把握する調査を行う。

（倫理面への配慮）

「慢性透析患者における HCV 新規感染率および新規感染後の長期予後に関する研究」は、日本透析医学会の倫理委員会において承認された研究で、データは匿名化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。また、透析施設を対象と

した肝炎調査は、アンケート調査であり個人を特定する情報は含まれない。

B. 研究方法

慢性透析患者における HCV 新規感染率および新規感染後の長期予後に関する研究

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、プロペンシティブスコア（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。

「透析施設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」の改訂

「透析施設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」の改訂に向けたワーキンググループに、「HBV・HCV 感染症患者に対する感染予防とその治療」を改訂する委員として参加した。

このガイドラインの改訂には、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の把握および肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」（研究代表 田中純子先生）の協力をいただいた。

この委員会は、第 1 回 平成 31 年 4 月 12 日（金）15:00~17:00、第 2 回 令和元年 9 月 6 日（金）15:00~17:00、第 3 回 令和元年 12 月 6 日（金）15:00~17:00、第 4 回 令和 2 年 1 月 31 日（金）15:00~17:00 の計 4 回が開催され、ガイドラインの改訂作業が行われた。

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

日本透析医学会施設会員名簿（令和 3 年度版）に記載されている全 4,124 施設に「透析施設における肝

炎ウイルス感染状況と感染対策に関するアンケート」を送付した。郵送または Web によりアンケートを回収して、結果を集計および解析した。

C. 研究結果

慢性透析患者における HCV 新規感染率および新規感染後の長期予後に関する研究

- 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。

「透析施設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」の改訂

令和 2 年 4 月に公開された、透析施設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

(五訂版)に、以下のようにステートメントおよび解説の記載を行った。

第 5 章 各種感染症患者に対する感染予防とその治療 C 型肝炎ウイルス (HCV)

ステートメント：

透析施設での感染対策と HCV 感染患者の生命予後改善のために、DAA を使用した積極的な抗ウイルス療法の施行を推奨する。(Level 1A)

genotype 1 型

グレカプレビル/ピブレンタスビル 8 週
(肝硬変症例 12 週)

genotype 2 型

グレカプレビル/ピブレンタスビル 8 週
(肝硬変症例 12 週)

ステートメントの解説：

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。

また、2019 年の 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。

特に HCV の新規感染率は、有病率が高い施設で高い傾向にあり、透析施設から HCV を撲滅するためには、通常の感染対策だけでなく、DAA を用いた治療を行うことが重要であることが述べられている。

HCV 感染透析患者に対する DAA 療法は、患者自身の生命予後の改善効果だけでなく、透析施設での感染対策、新規感染を無くすために非常に重要である。透析患者に対するグレカプレビル/ピブレンタスビルの SVR12 は 99.0% (99/100) であり、8~12 週の内服治療で、非常に高い効果が報告されている。

なお、透析患者の DAA 治療を行う場合は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うことを推奨する。

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

回答は 4,124 施設のうち 1,739 施設 (42.2%) よ

りアンケートの結果が得られた。このうち、維持透析のみを行う施設は 716 施設、透析導入のみを行う施設は 57 施設、維持透析と透析導入の両方を行う施設は 963 施設、施設形態未回答は 3 施設であった。

慢性透析患者における B 型肝炎の有病率 (図 1)：

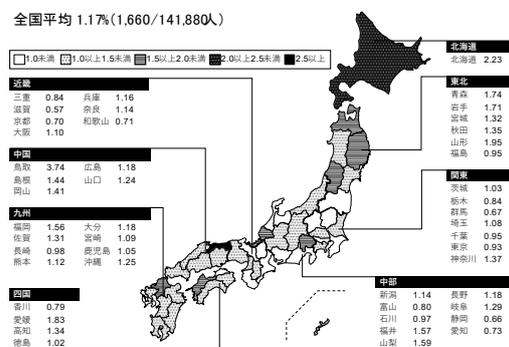


図1 透析患者における都道府県別のHBs抗原陽性率(2021年)

今回の慢性透析患者における HBs 抗原陽性率は 1.2%、透析導入時の HBs 抗原陽性率は 0.9%であった。4 年前である平成 29 年の、慢性透析患者における HBs 抗原陽性率は 1.3%、透析導入時の HBs 抗原陽性率は 1.1%であり、この 4 年間で減少していた。

透析室での HBV 感染患者に対する感染対策：

「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 (五訂版)」の認知度は 96.1%と高率である。このガイドラインでは、HBV の定期的なスクリーニングと HBV 感染患者は個室隔離透析、隔離が不可能な場合はベッド固定、専用の透析装置 (コンソール) や透析関連物品の使用を行うことが推奨されている。

HBV のスクリーニングは 96.1%の施設で 1 年に 1 回以上行われていたが、この検査結果を患者へ説明をしていない施設が 17.0%存在した。また、ベッド固定は 12.9%の施設で行われていなかった。

この隔離透析やベッド固定といった感染対策については、ガイドラインの認知度と有意に関係していた。ガイドラインの認知度の割合が、HBV 感染者に個室隔離透析をしている施設 96.4%、ベッド固定をしている施設 96.7%、していない施設 92.3% (Fisher's exact test $P < 0.05$) と、ガイドライン認知度が高い施設ほど、HBV 感染患者のベッド固定を行っている (感染対策をしている) ことがわかった。

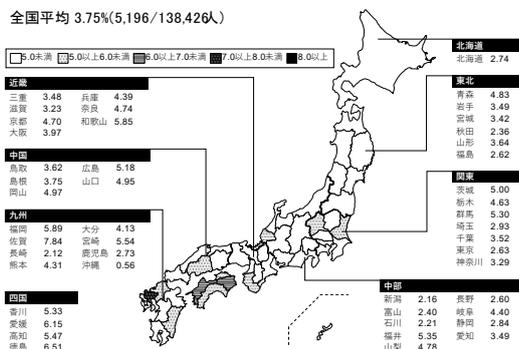
ガイドラインの認知度と肝臓専門医への紹介率との関係：

ガイドラインの認知度と HBV のスクリーニング結果の患者への説明が関連しており、この結果の患者への説明と HBs 抗原陽性患者の肝臓専門医への紹介率が関連していた。

ガイドラインの認知度の割合は、HBV 検査結果の患者への説明をしていない施設では 93.6%、HBs 抗原陽性者のみに説明している施設では 96.6%、陽性者だけでなく陰性者にも説明している施設では 97.1% (Fisher's exact test $P < 0.05$) と、ガイドライン認知度が高い施設ほど、患者への検査結果説明を行っていることがわかった。

また、HBs 抗原陽性患者の肝臓専門医への紹介率は、説明していない施設 4.7%、HBs 抗原陽性者のみに説明している施設では 19.1%、陽性者だけでなく陰性者にも説明している施設では 20.9% (Fisher's exact test $P < 0.01$) と、患者への検査結果説明が肝臓専門医への受診に繋がることがわかった。

透析患者における C 型肝炎の有病率 (図 2)：



ス療法の施行が重要となる。

このことから、令和2年に日本透析医会より発行した、「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（五訂版）」の第5章 各種感染症患者に対する感染予防とその治療 C 型肝炎ウイルス（HCV）のステートメントに、「透析施設での感染対策と HCV 感染患者の生命予後改善のために、DAA を使用した積極的な抗ウイルス療法の施行を推奨する。（Level 1A）」と記載して、透析患者に対する治療の推奨を行った。これにより、透析室での感染対策としての治療、透析患者の生命予後を改善させるための治療、透析領域ではこの2つの意義があることを啓発した。

このガイドラインの啓発の状況や肝炎の有病率およびこのガイドラインが感染対策や治療に与える影響を調査するため、全国の透析施設を対象にアンケート調査を行った。

そして、慢性透析患者における HBs 抗原陽性率は 1.2%、透析導入時の HBs 抗原陽性率は 0.9%であり、この4年間で減少していた。令和2年の透析患者の平均年齢 69.4 歳、透析導入患者の平均年齢 70.9 歳であることを勘案すると、慢性透析患者および透析導入患者の HBs 抗原陽性率は腎機能正常者と同程度までに低下していた。

また、慢性透析患者における HCV 抗体陽性率は 3.8%、透析導入時の HCV 抗体陽性率は 2.6%であった。4年前である平成29年の、慢性透析患者における HCV 抗体陽性率は 6.2%、透析導入時の HCV 抗体陽性率は 3.4%であり、この4年間で著しく減少していた。ただし、慢性透析患者においても、透析導入患者においても、腎機能正常者と比較し、高い HCV 抗体陽性率である。特に透析導入時より、つまり保存期慢性腎臓病のころから、HCV 抗体陽性率は 2.6%と高率であることが分かった。このことから、透析導入前および透析導入後早期の DAA を用いた治療が非常に重要になると考えられた。

改訂したガイドラインの認知度は 96.1%と非常に高いことがわかった。このガイドラインの認知度が、患者への HBV および HCV 関連検査の結果説明を高率として、検査結果説明の徹底が患者の肝臓専門医受診の動機づけになると考えられた。そして、ガイドラインの啓発が、肝炎への意識を高めて、肝臓専門医への紹介に繋がっていることが分かった。この

ガイドラインを認知し活用している施設での肝臓専門医への紹介率は高く、この紹介が治療に繋がったと考えられた。今後は、更なるガイドラインの啓発を推進して、腎・透析専門医から肝臓専門医への紹介を促し、肝腎連携を進めることが透析患者での治療率を高める方法の1つと考えられた。

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。
4. 透析患者全体の HBs 陽性率は 1.2%に、透析導入患者の HBs 抗原陽性率は 0.9%に低下していた。
5. 透析患者全体の HCV 抗体陽性率は 3.8%に、透析導入患者の HCV 抗体陽性率は 2.6%に低下しているが、依然として高い。
6. 透析施設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の改訂を行い、HCV 感染透析患者への DAA 治療を追加した。
7. ガイドラインの啓発を行い、専門医への紹介率や抗ウイルス療法の施行率の上昇に繋がりたい。

