学術助成論文

血液透析患者における肝炎ウイルス感染率と生命予後

松尾順子*1　片山恵子*1　中島　歩*2　頼岡徳在*3　田中純子*1
広島透析患者肝炎 Study Group
*1 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学　*2 広島大学病院再生医療部　*3 一般社団法人広島腎臓機構

key words：生命予後，血液透析，肝疾患，C 型肝炎ウイルス，B 型肝炎ウイルス

要　旨

血液透析患者集団では，肝炎ウイルス陽性率が高いことが以前より知られているが，肝発がん予防まで考慮した積極的な抗ウイルス治療は現実には進んでいない．肝炎ウイルスキャリアへの抗ウイルス療法に対して公費助成金制度が 2008 年より開始され，また 2011 年には透析患者における C 型肝炎治療ガイドラインが策定されている．我々は，血液透析患者における肝炎ウイルスの感染とその予後との関連についての検討を行った．

広島県内 9 透析施設で行った肝炎ウイルス感染状況調査（1999 年から 2004 年）に登録された 3,096 例を対象として，2010 年に転帰，合併症の有無，原疾患などを調査するとともに，採血による B 型肝炎ウイルス（HBV）検査，C 型肝炎ウイルス（HCV）検査を行い，関連性について検討した．

解析対象とした 3,087 例中，HBs 抗原単独陽性は 2.2%（68 例），HCV RNA 単独陽性は 13.8%（425 例），重複感染は 0.2%（7 例），両方陰性は 83.8%（2,587 例）であった．観察期間中の累積死亡率はそれぞれのグループで 45.6%，60.2%，57.1%，47.2% であり，HCV 感染で有意に高くなっていた（$p<0.001$）．また肝疾患関連死はそれぞれ死亡の 9.7%，8.6%，0%，1.3% であった．

転帰日の明らかな 3,064 例について，死亡をエンドポイントとした生存分析により，HBV と HCV 共に感染の有無による生存率の差は認められなかった．一方，原疾患が「糖尿病性腎症」，あるいは「糖尿病を合併している」と有意に生存率が低い結果であった（$p<0.0001$）．

血液透析患者では一般住民集団よりも肝炎ウイルス陽性率が高いにもかかわらず，肝疾患関連死は少ないことが示された．肝炎ウイルス感染は生存率との関連性は認められなかった．

1　はじめに

血液透析患者では，頻回の観血的処置により肝炎ウイルス感染のハイリスク集団であることがよく知られている．現在では透析施設にて院内感染防止の措置がとられ，新規の感染予防対策が行われているが，いまだに肝炎ウイルス陽性率（有病率・キャリア率）は高いままの状態である[1]．

我が国では，ウイルス性肝炎患者に対する公費医療助成が 2008 年より開始され，肝炎ウイルス感染者の新規受療が促進されている．血液透析患者に対しても，慢性に感染が持続するいわゆるキャリアの状態にある者に，定期的検査や抗ウイルス療法介入の推奨がなされている．2011 年には，透析患者における C 型肝炎治療ガイドラインも発表された[2]．

我々は，1999 年から行っている広島県下の血液透析患者集団のコホート調査にて，肝炎ウイルス陽性率，

A Study of prevalence of hepatitis virus among hemodialysis patients and its relevance to their prognosis
Department of Epidemiology Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University Institute of Biomedical and Health Sciences
Junko Matsuo
Keiko Katayama
Junko Tanaka

HCV罹患率，院内感染に対する予防策などについて報告してきた[3]．今回の研究は，肝炎ウイルス感染のある血液透析患者の生命予後について検討するため，1999年からの血液透析患者集団コホートにて，肝炎ウイルス感染とその生命予後に関する調査を行った．

2　対象と方法

広島県内の九つの透析施設（表1）において，1999年11月から2004年8月まで行った，肝炎ウイルス感染状況調査のさいに，登録された3,096例を対象とした．男性1,818例，女性1,278例，1999年時の平均年齢は61.3±13.2歳であった．

2-1　転帰調査

2010年に各施設にて3,096例の転帰調査を行った．予後に関する項目として，臨床経過，転帰，転帰日，死亡の場合は死因，各施設での肝炎ウイルス検査の結果，肝疾患の有無と，透析開始日，透析に至った原疾患，糖尿病の有無などについて調査を行った．

2-2　肝炎ウイルス検査

今回の調査で，採血可能な症例は同意を得て新規採血を行い，行えなかった症例では保存血清にて肝炎ウイルス検査を行った．HBV検査について，HBs抗原検出のためマイセルII HBsAg検査（凝集法）を行った．HCV検査については，HCV RNAの5'NC領域のnested PCR検査[3]にて検出を行った．観察期間中に一度でもHBs抗原が陽性，あるいはHCV RNAが陽性であるものをそれぞれ「陽性」と判定した．

2-3　予後の解析

肝炎ウイルス感染と予後の関連を見るための解析として，HBs抗原の有無，HCV RNAの有無の肝炎ウイルス感染別にみた，肝疾患関連死亡率を算出した．各群の比較は二元配置分散分析にて行った．またカプランマイヤー法による生存分析を，肝炎ウイルス感染別：HBs抗原，HCV RNAの有無，原疾患別：糸球体腎炎・糖尿病性腎症・その他，糖尿病合併の有無別で行った．

なお，この調査は連結可能匿名化データの調査として，広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている．

3　結　果

調査対象3,096例から臨時透析2例，転帰不明3例，透析導入日不明3例，肝炎ウイルス検査結果不明1例の9例を除き，3,087例を解析対象とした．男性1,815例，女性1,272例，観察終了までの平均透析期間は10.2±7.5年であった．

全体の肝炎ウイルスの感染状況（図1）は，HBs抗原単独陽性2.2%（68/3,087），HCV RNA単独陽性13.8%（425/3,087），重複感染0.2%（7/3,087），両方陰性83.8%（2,587/3,087）であった．

3-1　肝炎ウイルス感染の有無別転帰

観察開始の1999年11月から2010年12月までの転帰をまとめると，観察期間中の死亡は対象の約半数の48.9%（1,511/3,087）であった（図2）．肝炎ウイルス感染状況別にそれぞれ転帰をみると，HCV RNA単独陽性グループの死亡率は60.2%（256/425）であった．各4群の死亡率を比較すると，二元配置分散分析ではHCVの感染により死亡率が高いことが明らかとなった（図3，$p<0.001$）．

また，全体での肝疾患関連死は，肝不全・肝硬変が1.9%，肝細胞がんが0.9%であった（図4）．肝炎ウイルス感染状況別での肝疾患関連死は，HBs抗原単独

表1　調査対象施設

特定医療法人あかね会　土谷総合病院
医療法人一陽会　原田病院，同 一陽会クリニック，同 イーストクリニック
医療法人社団仁友会　尾道クリニック
医療法人社団スマイル　博愛クリニック
医療法人辰川会　山陽病院
医療法人　中央内科クリニック
医療法人社団博寿会　山下医院
医療法人社団　博美医院
医療法人社団光仁会　フェニックスクリニック

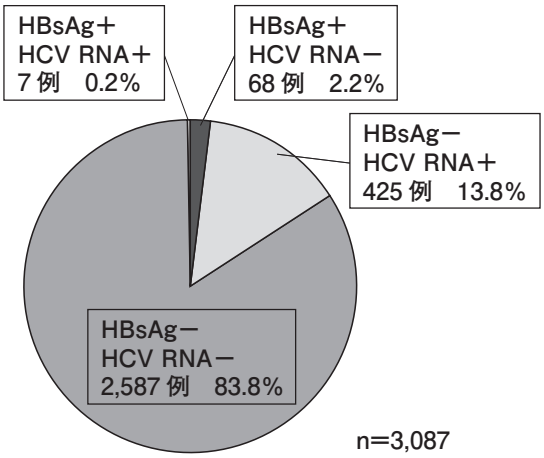

図 1　透析患者 3,087 例の肝炎ウイルス感染状況の内訳

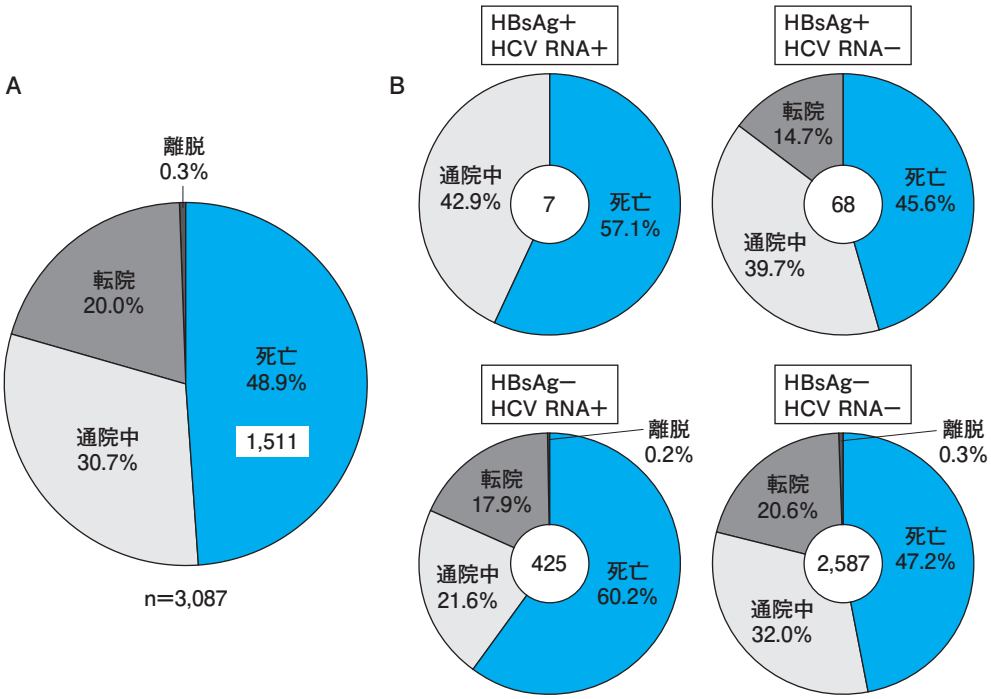

図 2　観察した 3,087 例の転帰の内訳

（A）全体では 1,511 例が死亡した．（B）肝炎ウイルスの感染状況別にみた転帰の内訳とその割合を示す．

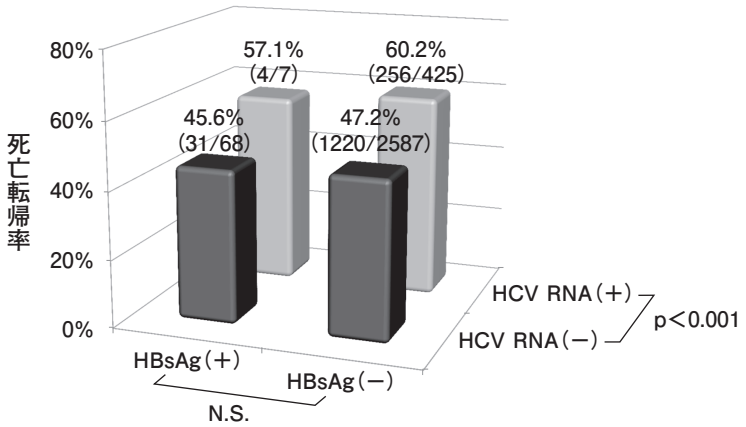

図 3　肝炎ウイルス感染状況別にみた死亡転帰の割合

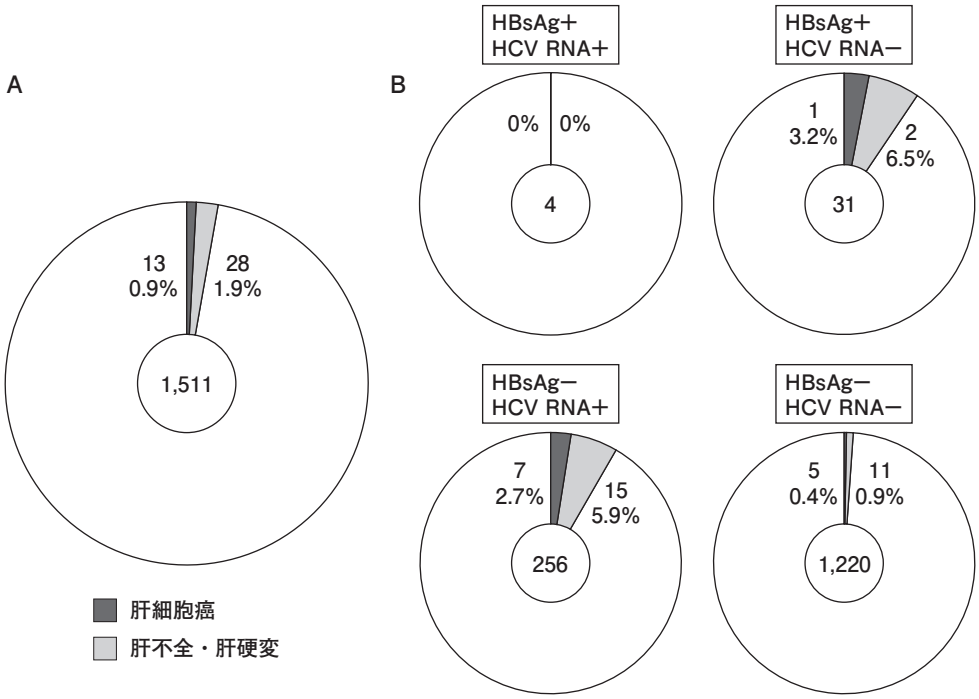

図 4　観察期間中に死亡した 1,511 例の肝疾患関連死亡

（A）全体と（B）肝炎ウイルスの感染状況別を示す．死亡時の平均年齢は 72.2±11.2 歳（24〜99 歳）．

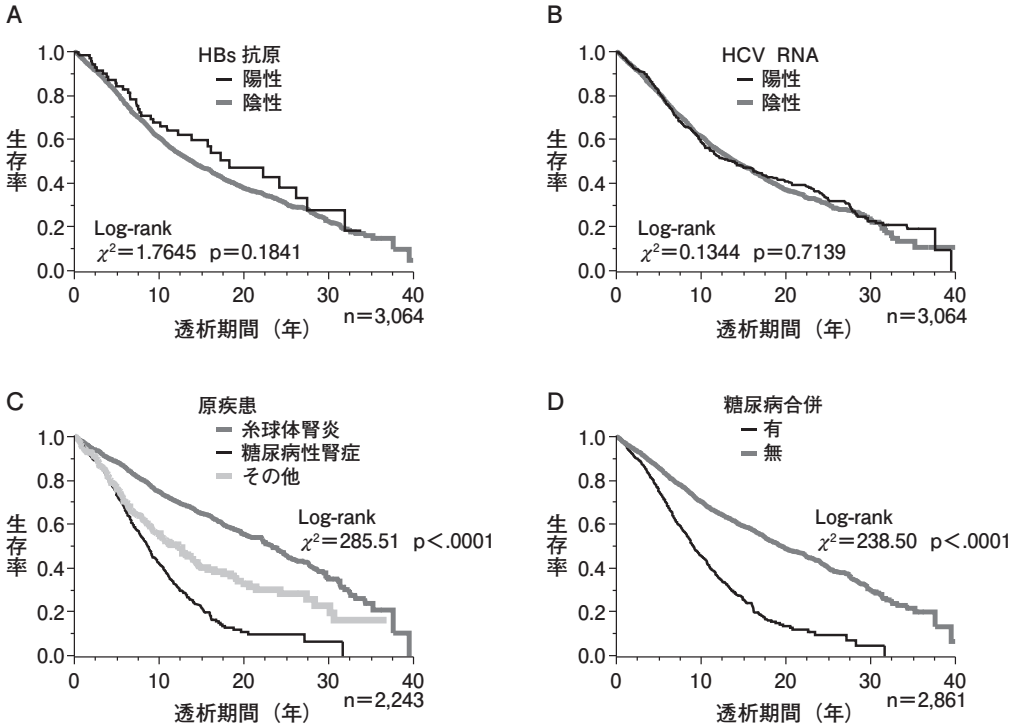

図 5　カプランマイヤー法による各因子での生存時間分析

（A）HBV 感染の有無，（B）HCV 感染の有無では生存率に違いは無く（p＝0.1841，p＝0.7139），（C）（D）糖尿病性腎症，糖尿病の合併有で，生存率が低くなった（p<0.0001）．

陽性グループで 9.7%（3/31 人，肝不全・肝硬変 6.5%，肝細胞がん 3.2%），HCV RNA 単独陽性グループで 8.6%（22/256 人，5.9%，2.7%），重複感染のグループ 0%，両方陰性のグループで 1.3%（16/1,220 人，0.9%，0.4%）であった．

3-2　生存分析

解析対象 3,087 例中，転帰日の明らかな 3,064 例に

ついて，死亡をエンドポイントとして，生存分析を行った（図 5）．各因子に関する情報が得られなかった対象を除外すると，肝炎ウイルス感染の有無については 3,064 例，原疾患について 2,243 例，糖尿病について 2,861 例で解析が行えた．

HBV，HCV ともに感染の有無での生命予後の差は認められず，一方「原疾患が糖尿病性腎症である」こと，「糖尿病を合併している」ことで有意に生存率が低くなっていた．

4 考 察

肝炎ウイルスの感染は一般に肝発がんの大きなリスクファクターであり，また発がんしなくても，肝硬変，肝不全への肝疾患の進展もあるため，大きく死亡リスクと関与している．そのため，感染に終止符を打つ事を目的とした抗ウイルス療法が現在の肝炎治療の大きな柱となっている．

血液透析患者にとっても同様に，抗ウイルス療法に言及した，「透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン」が 2011 年，日本透析医学会より発表された[2]．それによると，C 型慢性肝炎に対しては，

① 生命予後の期待できる HCV 感染透析患者に対しては積極的に抗ウイルス療法を推奨

② 腎移植が予定されている HCV 感染透析患者にも抗ウイルス療法が推奨

とされている．

ガイドラインにも示されているが，副作用の発現頻度がやや高いこと，血液透析患者では元々 ALT が低いので，肝炎が起こっていても ALT が正常値に近く重篤感に欠け，透析病院以外への受診が患者に受け入れられにくく，肝臓専門医への紹介が困難なことなどより，実際には抗ウイルス療法はまだ血液透析患者に普及しているとはいえず，これからも急速に普及が進むとは考えにくい．

血液透析患者集団の HCV 抗体陽性者について，その予後は HCV 抗体陰性者に比べ悪いとの報告がある[4]．しかし，本研究では，二次元配置による解析では HCV 感染で死亡率が高いことが示されたが，生存分析を行ったところ，血液透析患者における肝炎ウイルス感染とその生存率に関連は認められず，血液透析患者の予後を大きく左右しているのではないことが示された．その報告との大きな違いは，我々は HCV 抗体ではなく，HCV RNA の検出を用い，C 型肝炎ウイルスの感染を確定して解析したことである．そのため，HCV 抗体陽性かつ HCV RNA 陰性の，いわゆる感染既往者を解析から除外できているため，結果に相違が出た可能性がある．

我々も以前報告したように[3]，血液透析患者の HCV 感染は，院内感染として高率に起こっており，いまだに肝炎ウイルス感染のハイリスクグループとしてとらえられている．近年，一般住民検診や，初回献血者での肝炎ウイルス陽性率（キャリア率）は大変低く，HBV は 0.71%，HCV は 0.63% である[5]．一方，血液透析患者の HCV 陽性率はこのコホートグループで 2003 年に報告したものでは 12.9%[3]，安藤等の血液透析施設における 2006 年調査の報告でも HBV 陽性率は 2.39%，HCV 陽性率は 11.27%[1]と大変高くなっている．

血液透析患者の高い肝炎ウイルス陽性率（キャリア率）より，それらの死因，生命予後には肝疾患が関連するのではという仮説を考えた．しかし，肝炎ウイルスの感染状況別での死因の内訳をみると，約 10 年間の累積肝疾患関連死は HBV 陽性のグループで 9.7%，HCV 陽性のグループで 8.6% であった．血液透析患者集団では一般集団よりも大変キャリア率が高いにもかかわらず，肝疾患関連死は予想に反して，少ないことが特徴であることが今回の研究で示された．

この集団では，約 10 年間の観察期間中の累積死亡率は約 50% と高く，おそらく「肝疾患を長く患う」前に，全身状態が悪化し死亡する経過と推測される．血液透析患者の死因として，2010 年死亡をみると，心血管疾患である心不全，脳血管疾患，心筋梗塞と感染症，悪性腫瘍が多かった[6]．糖尿病は，動脈硬化を進展させ，易感染性を増大させるため，これら死因の上位に占める疾患に直結したものであるので，今回明らかとなった，原疾患が「糖尿病性腎症」あるいは「糖尿病の合併がある」ということが，生存率の低下と関連していたという結果は矛盾しないと考えられる．

我々が観察した血液透析患者集団において，「肝炎ウイルス感染」は HBV にしても，HCV にしても，感染の存在自体に生存率との関連性は認められなかった．さらに詳しく死因や生命予後に関連する因子についての検討が必要と考えた．

実際には血液透析患者においても肝疾患関連死が存

在する．「基本的にすべての症例に」ではなく，それぞれの症例でガイドラインに示されたように，生命予後の改善が期待できるかどうかの判断のうえでの積極的な抗ウイルス療法が必要と考えられる．

謝　辞

この研究は，日本透析医会平成22年度学術研究助成事業，科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金），厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業によって行った．また，広島透析患者肝炎Study Groupの協力により調査研究が行われたことを深謝する．なお，広島透析患者肝炎Study Groupのメンバーは，表1の透析医療施設と吉澤浩司（広島大学名誉教授），頼岡徳在（広島腎臓機構代表），田中純子（広島大学教授），広島大学疫学・疾病制御学である．

文　献

1）安藤亮一，秋葉　隆：血液透析施設におけるウイルス性肝炎に対する院内感染防止対策の現況．透析会誌，42；423-433，2009.

2）透析患者におけるC型肝炎治療ガイドライン作成委員会：透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン．透析会誌，44；481-531，2011.

3）Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, et al. : Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. J Med Virol, 76; 498-502, 2005.

4）Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al. : Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. J Am Soc Nephrol, 11; 1896-1902, 2000.

5）Tanaka J, Koyama T, Mizui M, et al. : Total numbers of undiagnosed carriers of Hepatitis C and B viruses in Japan estimated by Age- and Area-specific prevalence on the national scale. Intervirology, 54; 185-195, 2011.

6）日本透析医学会統計調査委員会：図説 わが国の慢性透析療法の現況　2010年12月31日現在；（社）日本透析医学会，東京，pp. 1-53，2011.