

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590742

研究課題名(和文) 血液透析患者における肝炎ウイルス感染と生命予後に関する疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiological study for association of hepatitis viral infection with mortality in patients on chronic hemodialysis

研究代表者

片山 恵子 (KATAYAMA, KEIKO)

広島大学・医歯薬保健学研究院・講師

研究者番号：50304415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：肝炎ウイルス持続感染のリスクが高いことが明らかとなっている血液透析患者3096名を対象として1999年から2010年の観察期間後の生命予後調査を行い、肝炎ウイルス持続感染と生命予後の関連性の検討を試みた。内訳はHBV感染2.2%、HCV感染13.8%、重複感染0.2%であり、2010年時点の転帰は死亡が48.9%、このうちHCVのみ感染は60.2%であった。生存期間を考慮した多変量解析により糖尿病性腎症、糖尿病の合併が生存率の低下と関連していたが、肝炎ウイルス持続感染と生存率には関連性は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：We conducted a prospective cohort study of 3096 patients who were on chronic hemodialysis in a prefecture for investigating the role of hepatitis viral infection in the mortality of these patients.

This survey was done from 1999 to 2010. We investigated when they instituted dialysis, and the date and cause of death by using questionnaire in 2010. 2.2% of them were positive for HBV DNA, and 13.8% were positive for HCV RNA. We found that by multivariate analysis hepatitis viral infection(HCV and HBV) do not increase the risk for death compared with those not infected and diabetic nephropathy and diabetic increase the risk of death.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：血液透析患者 肝炎ウイルス持続感染 生存率 死亡 糖尿病性腎症 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

日本の肝臓による死亡率は1980年より増加し、悪性新生物死亡のうち臓器別にみた死亡順位は第4位であり、肝臓による死亡数は年3万人余りである。肝がんの原因は、81%がC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染に起因し、13%はB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染と肝臓ウイルスの大きな関与が明らかにされている。そのため肝臓撲滅対策として日本では、国家政策として2008年度より肝臓ウイルスキャリアに対するインターフェロン(IFN)治療等の抗ウイルス療法に医療助成が行われ、肝臓治療の促進を実施し、肝臓死亡の減少を目指している。研究代表者らは、2000年以降に得られた大規模集団(初回供血者、肝臓ウイルスの節目検診受診者)から算出した2005年時点のHCVキャリアの推計数80万人、HBVキャリアの推計数90万人と報告してきた¹⁾。一般健常者集団内に潜在する肝臓ウイルスキャリアを見いだすこと、さらに感染が判明したキャリアの肝臓専門医への受診率および抗ウイルス療法受療率を促進することも国家対策として勧められている。一方、血液透析患者において、1990年以降エリスロポエチンの使用が保険適応になり、輸血頻度は減少し、また、輸血用血液スクリーニング検査の進歩によって、輸血による肝臓ウイルス感染のリスクはほとんどなくなった。しかし、観血的な処置を日常的に受けている血液透析患者は、一般健常者集団よりも肝臓ウイルス感染のリスクが高く²⁾³⁾、血液透析患者における肝臓ウイルス陽性率は、一般健常者集団と比較して著明に高い⁴⁾。2008年度よりわが国では肝臓ウイルス持続感染者に対する抗ウイルス療法に対して国家政策として医療助成が行われ、肝臓治療の促進が実施されている。一方、血液透析患者における肝臓ウイルス持続感染者(キャリア)の肝臓の病態は、未だ十分に明らかになっておらず、血液透析患者に多く存在する肝臓ウイルス持続感染者に対してインターフェロン治療等の積極的な抗ウイルス療法の介入を行うべきかこれまでに十分なエビデンスが得られていなかったが、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。

研究代表者らはこれまでに広島県下の9透析施設の血液透析患者を対象とした肝臓ウイルスの感染状況についてのコホート調査を行ってきた。この血液透析患者集団での肝臓ウイルスの感染状況をみると、HBVキャリア率は2.1%~2.6%、HCVキャリア率は12.9%~15.7%、HCVキャリア率は透析期間が20年以上の患者で有意に高値という状況であった。⁴⁾

本研究により肝臓ウイルス感染と生命予後の関連性を明らかにすることにより、肝臓ウイルスに持続感染している血液透析患者に対する積極的

な治療介入の必要性についての基盤的根拠を提示することが出来ると考えられる。

【引用文献】1) 田中純子.平成20年度厚生労働科学研究費補助金肝臓等克服緊急対策研究事業肝臓状況・長期予後の疫学に関する研究報告書-2 2008; 45-67. 2) Alfurayh O, et al. Am J Nephrol. 2000, 3) Kellerman S, et al. Hepatology. 1999 4) Kumagai J, et al. J Med Virology 2005

2. 研究の目的

血液透析患者集団の生命予後を調査し、血液透析患者のうち、肝臓ウイルスに持続感染している患者の病態と予後を明らかにし、非感染患者の生命予後との比較を行い、肝臓ウイルスキャリアであることが、透析患者の生命予後にどのように影響するかを明らかにする。

本研究により得られた結果により、肝臓ウイルスに持続感染している血液透析患者に対する積極的な治療介入の必要性についての基盤的根拠を提示する。

3. 研究の方法

1) 肝臓ウイルス感染状況調査(HBs抗原陽性率及びHCV抗体陽性率の算出) :

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、行えなかった症例については保存血清を用いて肝臓ウイルス検査を行った。HBV感染については、HBs抗原検出(マイセルHBsAg検査(凝集法))を行った。HCV感染については、HCV RNAの検出(5' NC領域 nested PCR検査)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) 血液透析患者の転帰調査 :

研究代表者らは、県内の9つの透析施設の協力を得て、1999年11月より2003年2月までの調査期間に全血液透析患者延べ3,096名に3ヶ月に1回の頻度で採血を行い、肝臓ウイルス感染状況について前向き調査を行ってきた。この全患者を対象として、各施設に調査票を送付し、転帰調査を行った。転帰、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、各施設での肝臓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。

3) 生命予後の解析 :

肝臓ウイルス感染と予後の関連を見るための解析として、HBs抗原有無、HCV RNA有無の肝臓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。

4. 研究成果

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。

1) 肝炎ウイルス感染状況調査 (HBs 抗原陽性率及び HCV 抗体陽性率の算出) :

全体の肝炎ウイルスの感染状況は、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 78.9% (2,587/3,087) であった。

2) 血液透析患者の転帰調査 :

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 1)。

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が 1 番高く 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 2, $p < .0001$)。

また、全体での肝疾患関連死は肝不全・肝硬変が 1.9%、肝細胞癌が 0.9% であった。肝炎ウイルス感染状況別での肝疾患関連死は HBs 抗原単独陽性グループで 9.7% (3/31 人、肝不全・肝硬変 6.5%、肝細胞癌 3.2%)、HCV RNA 単独陽性グループで 9.6% (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 1.6% (16/1,220 人、0.9%、0.4%) であった。

3) 生命予後の解析 :

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 3)。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、原疾患については 2,243 例、糖尿病について 2,861 例で解析を行った。

HBV、HCV と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。

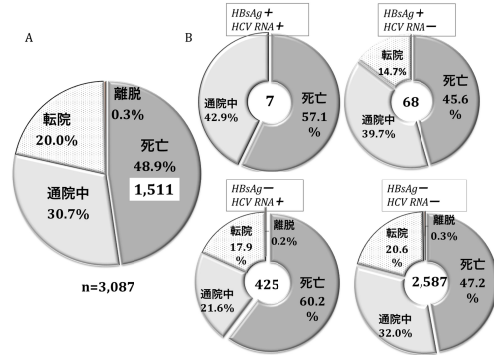


図 1. 透析患者 3,087 例の転帰の内訳

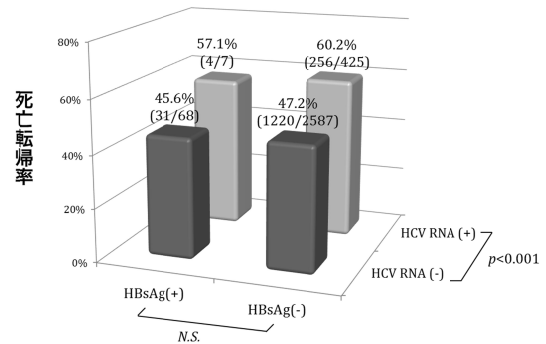


図 2. 肝炎ウイルス感染状況別にみた転帰の「死亡」の割合 (計:3,087 例)

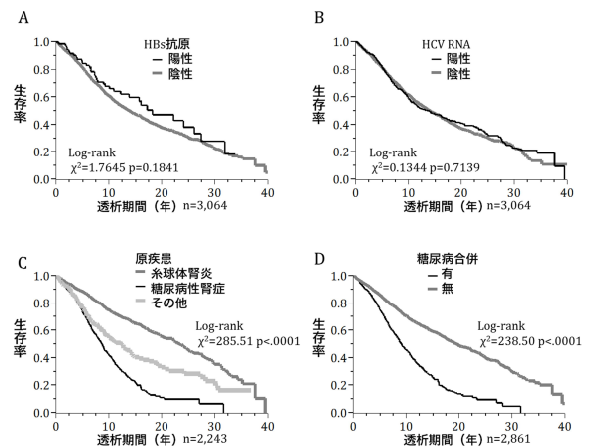


図 3. カプランマイヤー法による各因子での生存時間分析

4. 研究成果

(1) 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<.0001)。

- (2) 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事が示された。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。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。
- (3) 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が、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事が示されたが、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、血液透析患者予後を大きく左右しているのではないことが示された。
- (4) 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ため、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。
- (5) 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である。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、それぞれの症例で生命予後の改善が期待できるかどうか判断の上での積極的な抗ウイルス療法が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)
〔雑誌論文〕(計 30 件)

Akita T, Ohisa M, Kimura Y, Fujimoto M, Miyakawa Y, Tanaka J, Validation and limitation of age-period-cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan, Hepatology Research, in press. 査読有, DOI: 10.1111/hepr.12177.

Sato T, Do H S, Asao T, Akita T, Katayama K, Tataru K, Miyakawa Y, Tanaka J, Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan., Hepatology Research, in press. 査読有, DOI: 10.1111/hepr.12288.

Chen D-S, Locarnini S, Wait S, Bae SH, Chen PJ, Fung JY, Kim HS, Lu SN, Sung J, Tanaka J, Wakita T, Ward J, Wallace J, Report from a Viral Hepatitis Policy Forum on implementing the WHO framework for global action on viral hepatitis in North Asia, Journal of Hepatology, 2013;59(5):1073-1080. 査読有, DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.029.

松尾順子、片山恵子、中島歩、頼岡徳在、田中純子、広島透析患者肝炎Study Group, 血液透析患者における肝炎ウイルス感染率と生命予後, 日本透析医学会雑誌, 2013;28(1):161-166. 査読無
仁科惣治、栗原淳子、則安俊昭、糸島達也、山本和秀、田中純子、日野啓輔、岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査, 肝臓, 2013;54(1):84-86. 査読有, Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J, (Hiroshima Hepatitis Study Group), Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-18 years, Hepatology Research, 2012;42(7):637-647. 査読有, DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.00966.x.

片山恵子, 松尾順子, 秋田智之, 田淵文子, 酒井明人, 田中純子, 肝炎ウイルス検査の受診状況等に関する聞き取り調査報告, 肝臓, 2012;53(11):707-720. 査読有。(他 23件)

〔学会発表〕(計54件)

Fujimoto M, Yamada H, Akita T, Lim O, Hok S, Matsuo J, Go Y, Do H S, Goto N, Katayama K, Svay S, Tanaka J, Study on hepatitis viral infection among school students in Cambodia. APASL(Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2013) シンガポール 2013.06.09

Yamada H, Fujimoto M, Ohisa M, Lim O, Hok S, Matsuo J, Go Y, Do H S, Toto N, Katayama K, Svay S, Tanaka J, The sero-epidemiological study on hepatitis viral infections among adults in Cambodia. APASL(Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2013) シンガポール 2013.06.09

Do H S, Matsuo J, Akita T, Katayama K, Nguyen V N, Tanaka J, The sero epidemiological study on the prevalence of hepatitis B And C virus infections among general population In BinhThuan, Vietnam. APASL(Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2013) シンガポール 2013.06.09

Tanaka J, Epidemiological studies from Japan Viral hepatitis policy forum and workshop -North Asia-(CEVHAP) 台湾(台北) 2012.10.15

田中純子, 我が国における肝炎ウイルス感染者数の推計について-社会における存在状態 4 分類別にみた検討-. 第 48 回日本肝臓学会総会ワークショップ,金沢 2012.06.08

松尾順子, 片山恵子, 中島歩, 田中純子, 広島透析患者肝炎 study group, 透析患者における肝炎ウイルス感染状況の推移と予後についての解析の試み. 第 48 回日本肝臓学会総会 金沢 2012.06.08

Matsuo J, Okita H, Mizui M, Katayama K, Tabuchi A, Akita T, Nakashima A, Tanaka J, Hiroshima Hepatitis Study Group, Progress of liver disease in hepatitis C virus carriers found at the blood donation and its outcomes : 18-year cohort study on 1021 carriers. 46th Annual Meeting of the European association for the study of the Liver. ドイツ(ベルリン) 2011.04.02

片山恵子, 松尾順子, 秋田智之, 田中純子, 肝炎ウイルス持続感染と血液透析患者の予後についての解析の試み, 第 39 回日本肝臓学会西部会 岡山 2011.12.10

[図書](計 8 件)

片山恵子, 田中純子, 肝炎・肝癌の疫学、Annual Review 消化器、中外医学社、東京、2013,88-93.
田中純子, 肝炎ウイルスの感染予防について、ガイドライン/ガイダンス 慢性肝炎、日本医事新報社、東京、2011,14-19.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

片山 恵子 (KATAYAMA KEIKO)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・講師
研究者番号 : 50304415

(2)研究分担者

田中 純子 (TANAKA JUNKO)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号 : 70155266
松尾 順子 (MATSUO JUNKO)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教
研究者番号 : 70570232 (2013 年より資格喪失の

ため研究協力者)

秋田 智之 (AKITA TOMOYUKI)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・特任助教
研究者番号 : 80609925

中島 歩 (NAKASHIMA AYUMU)

広島大学・大学病院・特任助教

研究者番号 : 40448262 (2013 年より研究協力者)

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

頼岡 徳在; 広島腎臓機構・代表理事

土谷 晋一郎; あかね会 土谷総合病院・理事長

重本 憲一郎; 一陽会 原田病院・院長

碓井 公治; 一陽会クリニック・院長

有田 美智子; イーストクリニック・院長

浜口 直樹; 尾道クリニック・院長

高杉 敬久; スマイル 博愛クリニック・院長

辰川 自光; 辰川会 山陽病院・理事長

川合 淳; 中央内科クリニック・院長

山下 達博; 博寿会 山下医院・院長

大上 和行; 医療法人社団 博美医院・院長

奥新 小百合; フェニックスクリニック・院長