

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：35408

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09096

研究課題名(和文) 血液透析患者におけるC型肝炎ウイルスキャリアの生命予後と遺伝子解析による病態解明

研究課題名(英文) Study for prognosis of hepatitis C virus carriers among chronic hemodialysis patients and clarify the liver pathology by genetic analysis

研究代表者

片山 恵子 (KATAYAMA, KEIKO)

安田女子大学・看護学部・教授

研究者番号：50304415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：長期間にわたり追跡調査が可能であった血液透析患者集団のコホート調査を行った結果、一般住民集団と比較してC型肝炎ウイルス(HCV)キャリア率は12.0%と高い値を示していることが明らかとなったが、透析導入時期が最近になるに従い、HCVキャリア陽性率7.0%と低くなる傾向が認められた。本集団のHCVキャリアの遺伝子型は、日本におけるHCV遺伝子型の分布と同様にgenotype 1bが優位であった。生命予後の要因分析の結果、糖尿病が統計学的に有意な予後不良因子であること、さらに2002年以降の透析導入患者においてHCVに感染していることが生命予後不良に関連していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血液を介して感染するHCVやB型肝炎ウイルス(HBV)のハイリスク集団である血液透析患者集団の生命予後に、どのような要因が関係するのかについて、長期間にわたって追跡が可能であった本研究の対象集団に対して解析した結果、肝炎ウイルス感染率が減少傾向にある2002年以降の透析導入患者において、HCVに感染していること、HBVに感染していることが生命予後不良に関連することが明らかとなった。著効率の高い直接作用型抗ウイルス(DAA)治療が推進されている現在、HCVに感染している血液透析患者への抗ウイルス治療等の治療選択を考える上で有用な基礎的データを得た。

研究成果の概要(英文)：A cohort study of a hemodialysis patient group followed for a long period was aimed to investigate the risk factors to the mortality. It was revealed that the prevalence of HCV RNA positivity was higher as 12.0% comparing the general population, but recently the positive rate as for 7.0% trends to decrease among patients with the recent introduction of dialysis. As a result of analysis of life prognosis, DM was significantly associated with a poorer life prognosis. In addition HCV infection was significantly associated with poor life prognosis among recently introduced patients.

研究分野：肝炎ウイルス感染の疫学

キーワード：血液透析患者集団 肝炎ウイルス感染 生命予後 転帰調査 血清疫学調査 C型肝炎ウイルス(HCV) HCV抗体陽性率 HCV RNA陽性率

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) わが国では、先駆的に輸血用血液に対する B 型肝炎ウイルス(HBV)スクリーニング検査が導入され、1986 年からは HBV 母子感染防止対策、1989 年の C 型肝炎ウイルス(HCV)スクリーニング後には、輸血用血液に対する HCV 抗体検査の導入、核酸増幅検査(NAT)の導入が世界に先んじて実施され、様々な HBV・HCV 感染予防対策を講じてきた。肝炎・肝癌対策として、一般健常者集団内に潜在する肝炎ウイルス持続感染者(キャリア)を見いだすために 2002 年から節目・節目外肝炎ウイルス検診の導入(その後肝炎ウイルス無料検診)、さらに感染が判明したキャリアの医療機関・肝臓専門医への受診および抗ウイルス療法受療が促進された。2008 年度より肝炎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の公費医療費助成が開始され、2010 年施行の肝炎対策基本法に基づいて肝炎ウイルス検査の推進と肝疾患診療ネットワークの構築、新規治療法の開発や医療費助成制度事業などの肝がん死亡の減少を目指した肝炎対策が行われた¹⁾。2014 年からは HCV の酵素活性に直接作用する直接作用型抗ウイルス薬(DAA)であるプロテアーゼ阻害薬や NS5A 阻害薬等が次々開発・認可され、インターフェロンフリーで、経口の抗ウイルス薬(DAA)のみの治療法が導入され、著効率が高いことが示されている¹⁾。

2) 一方、生活習慣病の増加により、血液透析患者は、年々増加しており、2014 年には約 32 万人にのぼった²⁾。血液透析患者集団について、肝炎ウイルス感染状況を把握し、感染予防対策を講じるために、1999 年より 9 つの透析医療機関の協力のもと、血液透析患者集団の前向きコホート調査を行い、HBV キャリア率・HCV キャリア率・HCV 新規感染率、院内感染に対する予防策構築のための基礎データを提示してきた³⁾。頻回に観血的処置を行うことにより血液透析患者集団は肝炎ウイルス感染のハイリスク集団であり、血液透析患者における HCV キャリア率は一般健常集団に比較して高く、血液透析患者における HBV キャリア率は 2.1%~2.6%、HCV キャリア率は 12.9%~15.7%と高く、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であること、血液透析患者における新規 HCV 感染発生率は 0.33/100 人年と供血者集団に比べて高いことを報告した³⁾。また、同集団について HBV キャリアが同集団に少ないことからほとんど HBV の新規感染が認められないことを報告した⁴⁾。日本透析学会より 2011 年には「透析患者の C 型肝炎ウイルス治療ガイドライン」⁵⁾が発表され、感染後キャリア状態となった血液透析患者に対して生命予後の期待できる HCV 感染透析患者及び腎移植が予定されている HCV 感染透析患者に対して抗ウイルス療法が推奨されている。

3) 2010 年に実施した同血液透析患者集団 3,064 名を対象とした生命予後調査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、血液透析患者における肝炎ウイルス感染は、必ずしもその生存率と関連は認められず、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唆された⁶⁾。

4) 追跡開始 1999 年から最長 18 年の長期間にわたる追跡を行ってきた同血液透析患者集団について、新たに予後調査及び血清疫学調査を行い、血液透析患者集団の生命予後と HCV 感染との関連、及び、生命予後に影響を与える因子について詳細に解析を行うことが可能であることから、C 型肝炎の治療が飛躍的に進歩した現在、積極的な肝炎治療が血液透析患者を対象として行われることを見据えて、C 型肝炎ウイルスの遺伝子型と血液透析患者集団の生命予後、病態との関連、生命予後に関連する因子の検討を行うことは、治療促進の一助となり、インターフェロン治療だけでなく DAA を含めた積極的な肝炎治療の介入の必要性についての治療指針を作成する上での貴重な基盤的データとなり得ると考えられた。

2. 研究の目的

1) 肝炎ウイルス感染に対する血液透析医療機関での予防対策が実施されている状況での肝炎ウイルス感染状況の動向、2) HCV キャリアの HCV 遺伝子解析により血液透析患者における HCV キャリアの分子学的特徴、3) 18 年間にわたりコホート調査を行った血液透析患者集団の生命予後、4) 血液透析患者集団の生命予後に関連する因子、について明らかにすることを目的に本研究を行った。

3. 研究の方法

1) 対象：1999 年から 2010 年に前向きコホート調査を実施した血液透析患者 3,096 名及び 2010 年以降に協力透析医療機関において透析を行っている血液透析患者を対象とし、転帰調査及び血清疫学調査を実施した。

2) 転帰調査：個人を特定できない番号を協力医療機関が付して、性、透析導入時年齢、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 抗体, HCV RNA)、肝炎ウイルスキャリアの肝疾患臨床経過(肝細胞癌、肝硬変の発症の 12 項目について予後調査票に inputs を依頼した。協力医療機関が付した番号と個人情報との対応表は協力医療機関が保管しており、研究担当者は個人情報を知り得ない状況で実施した。

3) 血清疫学調査：

(1) 採血に同意を得た対象者について、通常診察の検査用採血を実施する際に追加採血を行い、採血された検体には各医療機関が転帰調査と同一の番号を付し、匿名化された検体として受け取った。これまでのコホート調査において採取された患者血清の保存試料と 2017 年時点の採取検体について以下の測定解析を行った。

(2) HCV 抗体の測定及び、HCV RNA の検出、HBs 抗原の測定を行った。

(3) HCV 抗体は、Lumipulse® II オーツ®HCV(CLEIA 法)を用いて測定した。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。また、HBs 抗原は、Lumipulse® II HBsAg(CLEIA 法)により測定した。

(4) HCV RNA 陽性例については Direct Sequencing により HCV 遺伝子の部分塩基配列解析を行った。HCV の遺伝子型の決定には、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。

4) 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。

5) 倫理的配慮：広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った(疫-E294-2)。

4. 研究成果

1) 解析対象者の内訳

1999年から2010年の前向きコホート調査の対象者3,096名及び2010年以降に協力透析医療機関において透析を行っている血液透析患者887名を併せた2017年実施のコホート調査の対象者は3,983名となり、全対象者の2017年3月時点の転帰は、通院中864名、死亡2,188名、転院921名、脱落10名であった(図1)。このうち、データの欠損のない3,968名(男性2,397名、女性1,571名)を本研究の解析対象とした。

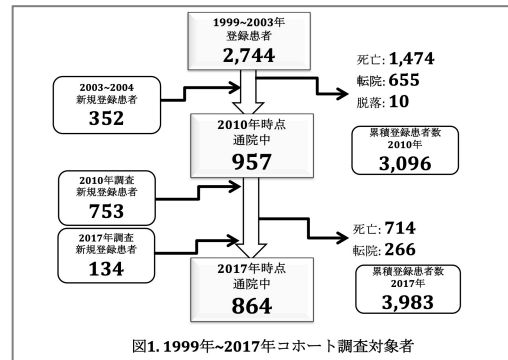


図1. 1999年~2017年コホート調査対象者

医療施策・肝炎対策などの社会背景を考慮し、解析対象の3,968名を透析導入時期別に3期；エリスロポエチンが保険適応された1991年以前、1991年から2001年、肝炎ウイルス検診の導入など様々な肝炎対策が実施された2002年以降、に層化した。透析導入時期別3群の内訳は、1990年以前の透析導入群528名(男性307名、女性221名、透析導入時の年齢31-49歳、透析期間18.8-30.4年)、1991年から2001年の透析導入群2,003名(男性1,179名、女性824名、透析導入時の年齢50-70歳、透析導入期間4.7-15年)、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(男性911名、女性526名、透析導入時の年齢57-75歳、透析導入期間3.7-9.6年)であった。

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]	40(31.3-49)		61(50-70)		66(57-75)	
	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%

2) 透析導入時期別にみた患者背景

透析導入の原疾患は、1990年以前の透析導入群では、慢性糸球体腎炎80.0%、糖尿病性腎症7.8%、腎硬化症0.9%であった。1991年から2001年の透析導入群では、慢性糸球体腎炎41.5%、糖尿病性腎症35.4%、腎硬化症4.7%であり、2002年以降の群では、慢性糸球体腎炎が29.3%、糖尿病性腎症44.9%、腎硬化症7.9%であった。最近の20年間では糖尿病性腎症による血液透析導入患者が半数近くを占め、増加傾向にあることが示された。また、糖尿病有病者の割合についても、1990年以前の透析導入群では12.3%、1991年から2001年の透析導入群は40.4%、2002年以降の透析導入群では46.6%であり、糖尿病性腎症による透析導入患者が増加していることを裏付ける傾向を認めた(表1)。

3) HCV抗体陽性率及びHCVRNA陽性率

全対象者のHCV抗体陽性率は15.9%であり、HCV RNA陽性率は12.0%であった。透析導入時期別にHCV抗体陽性率をみると、1990年以前の透析導入群のHCV抗体陽性率は33.3%(95%信頼区間:29.3-37.4)、1991年から2001年の透析導入群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(図2)。HCV RNA陽性率についても、1990年以前の透析導入群26.5%(95%CI:

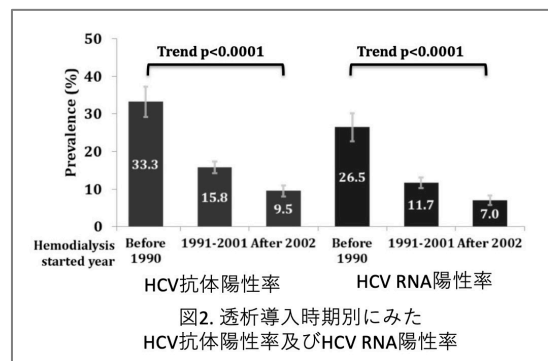


図2. 透析導入時期別にみたHCV抗体陽性率及びHCV RNA陽性率

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7.0%(5.7-8.4)であった(図2)。2002年以降に透析導入した血液透析患者集団ではHCV抗体陽性率が低下する傾向を認めた($p<0.0001$)。透析導入時期が最近になるに従い、陽性率が低くなる傾向を認めたが、一般集団における陽性率に比して高い陽性率であった。

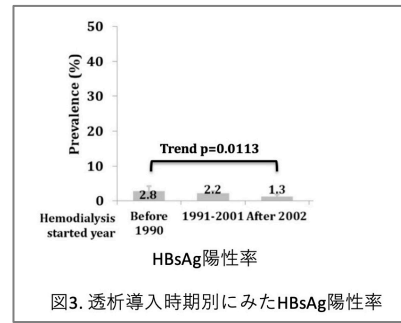


図3. 透析導入時期別にみたHBsAg陽性率

4) HBs 抗原陽性率

全対象者のHBs抗原陽性率は1.9%であり、透析導入時期別にみると1990年以前の透析導入群のHBs抗原陽性率は2.8%(95%信頼区間: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($p=0.0113$)(図3)。

5) HCV キャリアのHCV 遺伝子型の分布

全HCVキャリア476名の遺伝子型について解析した結果、381名(80.0%)の遺伝子型の決定が可能であり、HCV遺伝子型の分布はgenotype 1bが300名(78.7%)、genotype 2a;54名(14.2%)、genotype 2b;27名(7.1%)であり、genotype 1bが優位な分布を示しており、日本におけるHCVキャリアのHCV遺伝子型の分布と同様の傾向を認めた。

6) 透析導入時期別にみた死因

転帰調査による死亡は、1990年以前の透析導入群では56.1%(296名)、1991年から2001年の透析導入群では62.1%(1,244名)、2002年以降の透析導入群では47.3%(680名)であった。死因の内訳をみるといずれの群も、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4)。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。

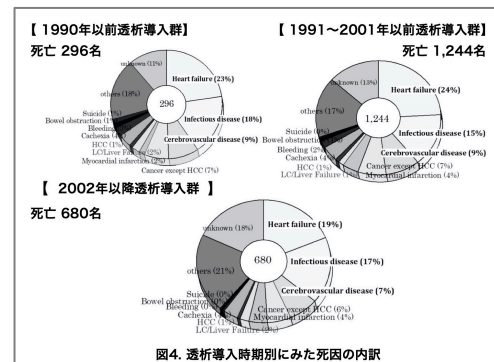


図4. 透析導入時期別にみた死因の内訳

7) 生命予後解析

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、いずれの透析導入時期も、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。さらに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不良と統計学的に有意な関連があることを認めた(表2)。

〈引用文献〉

- 1) 肝がん白書, 一般社団法人 日本肝臓学会, 2015年度.
- 2) 2014年わが国の慢性透析療法の現況, 日本透析医学会
- 3) Kumagai J, et al. Journal of Medical Virology, 76(4):498-502, 2005.
- 4) Katayama K, et al. Hepatology Research, 45(12):1211-1219, 2015.
- 5) 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: Guidelines for the treatment of Hepatitis C virus infection in dialysis patients. 透析会誌 44: 2011.
- 6) Tanaka J, et al. Journal of Medical Virology, 87(9):1558-1564, 2015.

表2. 透析導入時期別にみた生命予後の要因分析

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		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		1.00			
Intro HD												
under 49	1.00			1.00			1.00		1.00			
50-59	2.57	1.75	3.77	<0.001	1.80	1.31	2.47	0.000	1.13	0.69	1.85	0.626
60-69	6.50	2.78	15.22	<0.001	3.38	2.36	4.86	<0.001	2.11	1.18	3.76	0.012
over 70	42.32	4.56	392.80	0.001	7.06	4.73	10.53	<0.001	4.79	2.61	8.79	<0.001
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		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	<0.001	1.59	1.06	2.37	0.024
not DM	1.00			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		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		1.00			
N=434, death=228, p<0.0001			N=1546, death=968, p<0.0001			N=1251, death=580, p<0.0001						

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ko Ko , Shintaro Nagashima, Chikako Yamamoto, Kazuaki Takahashi, Junko Matsuo, Masayuki Ohisa, Tomoyuki Akita, Jamshid Matyakubov, Ulugbek Mirzaev, Keiko Katayama, Takao Masaki, Junko Tanaka	4. 巻 -
2. 論文標題 18 Years Follow-up Cohort Study on Hepatitis B and C Virus Infections Related Long Term Prognosis Among Hemodialysis Patients in Hiroshima	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical Virology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.26215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Ko K, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon C, Boburjon M, Jasur J, Sugiyama A, Matsuo J, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J
2. 発表標題 A 18-year followed-up cohort study on long term prognosis related to hepatitis virus infection among hemodialysis patients in Hiroshima
3. 学会等名 APASL(Asian Pacific Association for the Study of the Liver-Single Topic Conference 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ko Ko、永島慎太郎、山本周子、Musalov Boburjou, Juraev Jasur, 杉山文、大久真幸、秋田智之、片山恵子、田中純子
2. 発表標題 透析患者コホート疫学調査2017-血液透析患者コホートの長期予後と死因に関する調査研究-
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 KoKo、永島慎太郎、山本周子、Chuon Channarena、杉山文、片山恵子、田中純子
2. 発表標題 血液透析患者コホートを対象としたHCV疫学調査
3. 学会等名 第42回 日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 KoKo, Nagashima S, Yamamoto C, Akita T, Ohisa M, Sugiyama A, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J
2. 発表標題 18 years follow-up large cohort study on epidemiology of hepatitis C among hemodialysis patients, their long term prognosis and related risk factors.
3. 学会等名 HCV 2019 the 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田中 純子 (TANAKA Junko) (70155266)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授 (15401)	
研究分担者	大久 真幸 (OHISA Masayuki) (20727250)	広島大学・医系科学研究科(医)・助教 (15401)	
研究分担者	杉山 文 (SUGIYAMA Aya) (50778280)	広島大学・医系科学研究科(医)・助教 (15401)	
研究分担者	秋田 智之 (AKITA Tomoyuki) (80609925)	広島大学・医系科学研究科(医)・講師 (15401)	
研究協力者	高橋 和明 (TAKAHASHI Kazuaki)	広島大学・医系科学研究科(医)・研究員 (15401)	

6. 研究組織 (つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	松尾 順子 (MATSUO Junko)	広島大学・医系科学研究科(医)・研究員 (15401)	
研究協力者	山本 周子 (YAMAMOTO Chikako)	広島大学・医系科学研究科(医)・特任助教 (15401)	
研究協力者	永島 慎太郎 (NAGASHIMA Shintaro)	広島大学・医系科学研究科・助教 (15401)	
研究協力者	コ コ (KO Ko)	広島大学・医系科学研究科・大学院生 (15401)	