

第11章 肝炎

2018年調査では2007年調査以来11年ぶりにB型肝炎やC型肝炎罹患に関連するウイルスマーカー（HBs抗原、HCV抗体、HCV-RNA）及びALT（GPT）が調査された。

1. HBs抗原陽性率の推移

2014年に刊行された“透析医学会統計調査がわかる逆引き事典”²³⁾では、本調査におけるHBs抗原の初回調査年を“1999年”と記した。しかし、本稿執筆に際してこれが誤りであることに気付いた。本調査におけるHBs抗原の初回調査は“1971年12月”である。この場を借りて訂正しておきたい。この1971年末調査では、本学会調査の歴史上初めて“1人1人の患者”を対象とする調査が行われた¹⁾。この当時、HBs抗原は“オーストラリア抗原（Au抗原）”と呼称されていた。この調査報告に記載された1971年末時点でのわが国の血液透析患者数はわずかに1,826人である。これらは皆Kiil型ないしKolf型による血液透析であった。最も多い年齢層は男女とも26～30歳である。この中の1,055人からAu抗原（すなわちHBs抗原）についての情報を回収し、陽性103人、陰性952人、陽性率は9.76%と報告されている²⁴⁾。なお、Au抗原陽性率は以下の計算式で算出されている；Au抗原陽性率=Au抗原陽性者数÷[Au抗原陽性者数+A u抗原陰性者数]。この次にHBs抗原が調査されたのは28年後の1999年である²⁵⁾。1999年のHBs抗原陽性率は2.09%であり、1971年の9.76%から大きく減少していた。

1999年から2018年までの透析患者全体におけるHBs抗原陽性率の推移を図57、補足表57に示す^{25～29)}。1999～2007年のHBs抗原陽性率は2%前後ではほぼ横ばいである。この11年後となる今回の2018年調査において、HBs抗原陽性率は1.38%と大きく低下していた。試みに西暦年をx軸、1999～2007年の5時点の陽性率をy軸として指数関数回帰すると、2018年の陽性率1.38%はこの回帰線の延長線上よりかなり“下”に位置している（図58）。すなわち2007年から2018年の11年間に、わが国の透析患者のHBs抗原陽性率は“不連続的に”改善したと考えられる。この理由は明らかではない。なお、わが国の一般人口におけるHBs抗原陽性率は、1946～1950年生まれが1.37%で最も高く、これより若くても高齢でもHBs抗原陽性率は低いことが報告されている³⁰⁾。年齢構成と調査年次が異なるので断定はできないが、透析患者のHBs抗原陽性率は、2018年時点でもなお一般人口のそれより高いように思われる（参考文献30の調査時点は西暦2000年であり、1946～1950年生まれのコホートは50～54歳であった。このコホートは2018年時点では68～72歳になっている）。

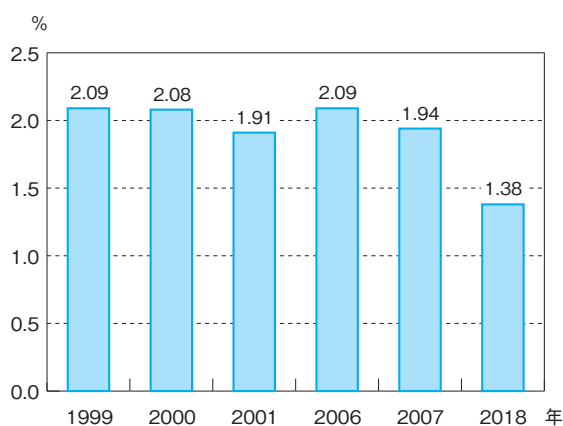


図 57 HBs 抗原陽性率の推移, 1999-2018

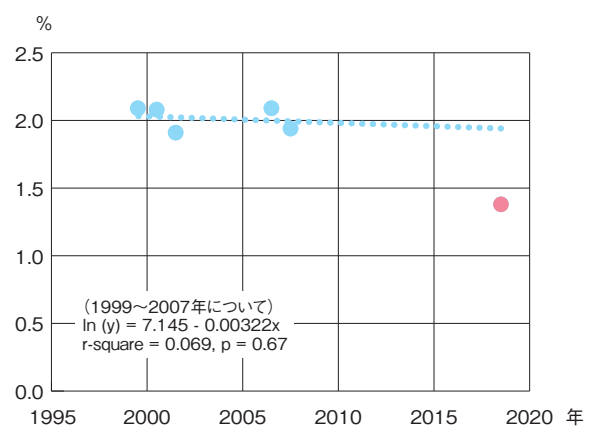


図 58 HBs 抗原陽性率の推移 (回帰分析)

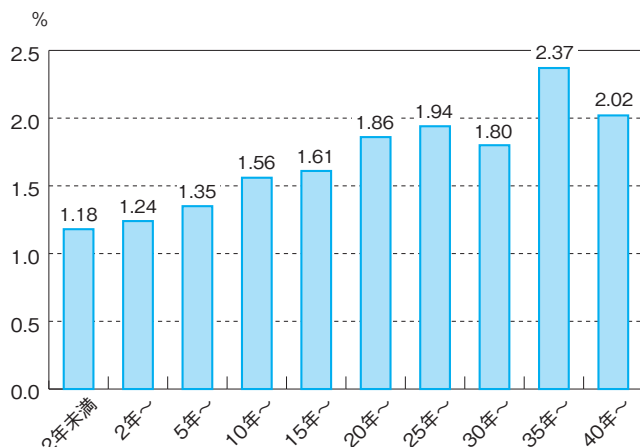


図 59 透析歴と HBs 抗原陽性率, 2018

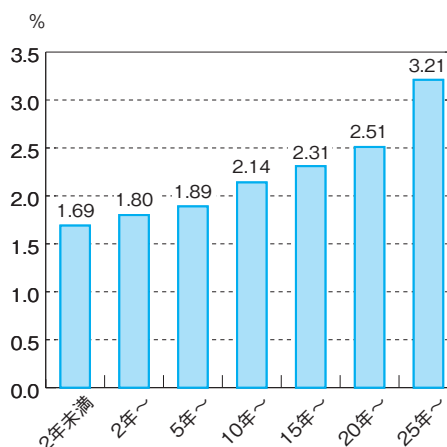


図 60 透析歴と HBs 抗原陽性率, 2007

2. 透析歴と HBs 抗原陽性率

今回調査結果に基づいて透析歴と HBs 抗原陽性率との関係を図 59, 補足表 58 に示す. 透析歴 2 年未満で HBs 抗原陽性率は 1.18% と最も低く, 透析歴が長くなるに従い陽性率は漸増する. 参考までに前回の 2007 年調査における透析歴と HBs 抗原陽性率との関係を図 60, 補足表 59 に示した²⁹⁾. 2018 年に比して 2007 年の方が全体に陽性率は高いが, 透析歴が長くなるに従い陽性率が漸増するのは 2018 年と同様である.

2007 年調査で調査された患者群は“2007 年以前に透析導入された患者群”である. 一方, 2018 年調査の“透析歴 10 年以上の患者群”は“2008 年以前に透析導入された患者群”である. すなわち, これら 2 つの患者群はほぼ同一の患者コホートと考えられる. しかしこの患者コホートの HBs 抗原陽性率を 2007 年調査と 2018 年調査の間で比較すると, 2018 年調査の値の方が 2007 年調査の値よりも“低い”. 以下, これについてももう少し詳述する. “2018 年調査における透析歴 10 ~ 25 年の患者群”の陽性率は“2007 年調査の透析歴 0 ~ 15 年の患者群”の陽性率の約 85% である (この両群はほぼ同じ患者コホートである). この“比”は透析歴が長くなるほど低くなる. すなわち, “2018 年調査における透析歴 40 年以上の患者群”の陽性率は“2007 年調査の透析歴 30 年以上の患者群”の陽性率の約 63% である (この両群もまたほぼ同じ患者コホートである). これは, この 10 年間に HBs 抗原陽性者が HBs 抗原陰性に転じたかあるいは死亡脱落したことを示唆しているのかもしれない. 一方, 2018 年調査でも透析歴の増大と共に HBs 抗原陽性率は漸増しており, これは 2009 年以降に透析導入された“透析歴 10 年未満”の患者群でも同様である. この所見は, 透析導入後に B 型肝炎を新たに発症する患者が今なお一定数存在し続けていることを示唆している.

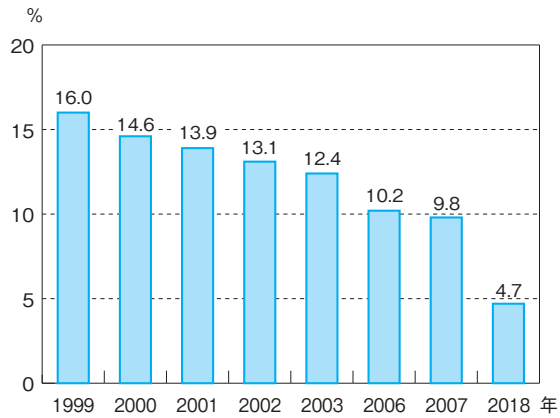


図 61 HCV 抗体陽性率の推移, 1999-2018

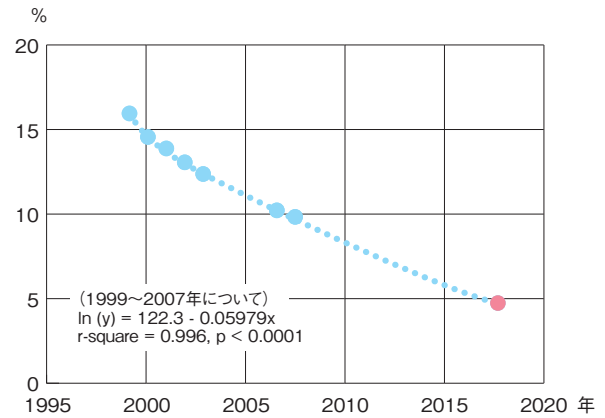


図 62 HCV 抗体陽性率の推移 (回帰分析)

3. HCV 抗体陽性率の推移

本調査における HCV 抗体の初回調査は 1999 年である。この後 2003 年まで毎年調査され、2004 年と 2005 年は調査されず、2006 年と 2007 年に再び調査された²³⁾。この後長らく調査されなかったが、今回 11 年ぶりに調査された。図 61、補足表 60 に HCV 抗体陽性率の年次推移を示す^{22,25~29,31)}。HCV 抗体陽性率は以下の計算式で算出された; HCV 抗体陽性率 = HCV 抗体陽性者数 ÷ [HCV 抗体陽性者数 + HCV 抗体陰性者数]。HCV 抗体陽性率は 1999 年から 2007 年にかけて漸減傾向にあった。2018 年の HCV 抗体陽性率は 4.7% であり、2007 年の 9.8% から大きく減少している。ここで、西暦年を x 軸、1999 ~ 2007 年の 7 時点の HCV 抗体陽性率を y 軸にとり指数関数回帰してみた(図 62)。その結果、2018 年の陽性率 4.7% は“回帰線の延長線上”にほぼ位置していた。この所見は、透析患者全体の HCV 抗体陽性率がこの 20 年間ほぼ一定のペースで減少し続けたことを示唆する所見として解釈できるかもしれない。しかしながら、次項に記す理由からこの結果をそのようには解釈できない可能性もある。

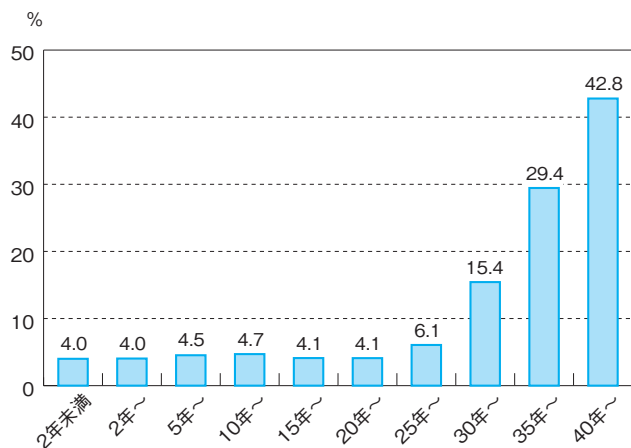


図 63 透析歴と HCV 抗体陽性率, 2018

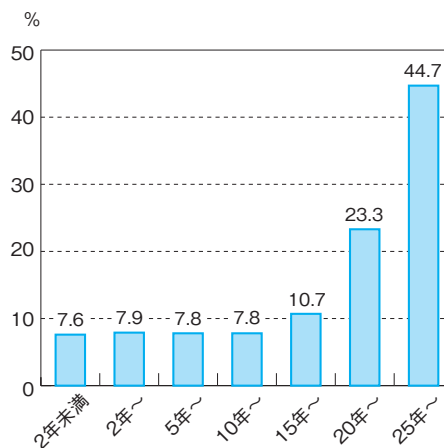


図 64 透析歴と HCV 抗体陽性率, 2007

4. 透析歴と HCV 抗体陽性率

透析歴と HCV 抗体陽性率を図 63, 補足表 61 に示した. 透析歴 25 年未満の陽性率は透析歴によらず 4.0 ~ 4.7% でほぼ一定値であるが, 透析歴 25 年以上では透析歴が長くなるに従い陽性率は直線的に増大している. 2018 年の“25 年前”は 1993 年である. すなわちこれは, 透析導入年の 1993 年頃を境界として, これ以降に透析導入された患者の HCV 抗体陽性率が増大しなくなったことを示唆する. 参考として前回 2007 年調査での透析歴と HCV 抗体陽性率を図 64, 補足表 62 に示した²⁹⁾. 2007 年調査では, 透析歴 15 年未満の陽性率は 7.6 ~ 7.9% でほぼ一定値であるが, 透析歴 15 年以上では透析歴が長いほど陽性率が直線的に増大している. 2007 年の 15 年前は 1992 年である. すなわちこの結果も透析導入年の 1992 年頃を境界としてこれ以降に透析導入された患者の HCV 抗体陽性率が増大しなくなったことを示している. C 型肝炎ウイルスが発見されたのは 1989 年であり^{32,33)}, この後輸血に伴う C 型肝炎発症は激減した. また, 透析患者の腎性貧血治療薬としてのエリスロポエチン製剤の本邦における医療保険適応は 1990 年であり, この後透析患者の貧血に対する輸血治療は激減したと考えられる. 1992 ~ 1993 年を境界とする HCV 抗体陽性率の減少は, これらの透析患者の貧血治療環境改善を反映していると考えられる.

HBs 抗原でも記したように 2018 年調査の透析歴 10 ~ 24 年の患者群は, 2007 年調査の透析歴 0 ~ 14 年の患者群とほぼ同じ患者群と考えられる. これら患者群の HCV 抗体陽性率は, 2007 年調査では 7.6 ~ 7.8% であったのに対して, 今回調査では 4.1 ~ 4.7% であり, 約 3 分の 2 の値である. 一旦陽性化した HCV 抗体は原則として陰性化しないと考えられる. ここで仮に, 今回調査で HCV 抗体陽性率が低い原因を, HCV 抗体陽性者の死亡脱落として仮定してみる. もしそうであれば, 透析歴が長くなるに従って陽性率は減少する傾向を生じると考えられる. しかし調査結果を見る限り, 必ずしもそのような傾向は認められない. 更に透析歴 10 年未満の患者群の陽性率も 4.0 ~ 4.5% であり, 透析歴 10 ~ 24 年の患者群とほぼ同等の値である. 従って, 今回調査による 1992 ~ 1993 年以降に透析導入された患者群の HCV 抗体陽性率が前回の 2007 年調査値よりも低く観察された理由を, HCV 抗体陽性者の死亡脱落に求めることはできないと考えられる. 今回調査による HCV 抗体陽性率が 2007 年調査時の値よりも低く観察された理由として“この 10 年間の HCV 抗体検査法の変化”あるいは“何らかの調査方法論的バイアス”が考えられるかもしれない.

前項において, 今回の 2018 年調査における透析患者全体の HCV 抗体陽性率は, “1999 ~ 2007 年”の HCV 抗体陽性率推移から予測される値にほぼ一致することを示した. しかし, 仮に現在の HCV 抗体陽性率は“何らかの理由”により 2007 年時点の検査法による HCV 抗体陽性率の“3 分の 2 程度の値”として観察されると仮定するなら, “1999 ~ 2007 年の HCV 抗体陽性率の推移”から期待される 2018 年の陽性率は“予測値の約 3 分の 2 の値”, すなわち 3% 程度でなければならないことになる. しかし, 実際に観察された陽性率は 4.7% である. したがって 2018 年の透析患者全体での HCV 抗体陽性率は, “1999 ~ 2007 年の HCV 抗体陽性率の推移”から予想されるほどには“低下していない”として解釈すべきなのかもしれない.

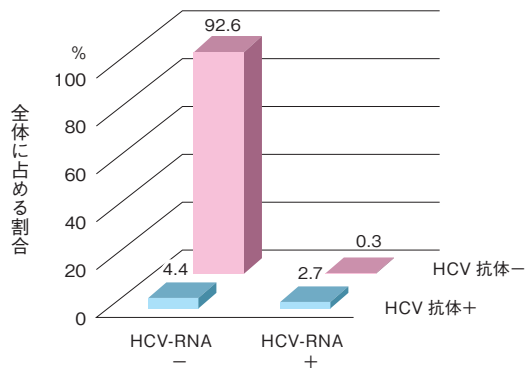


図 65 HCV 抗体と HCV-RNA, 2018

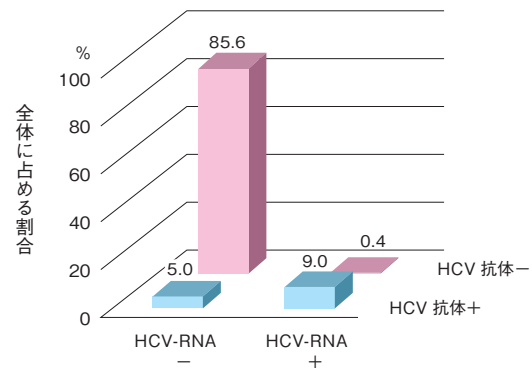


図 66 HCV 抗体と HCV-RNA, 2007

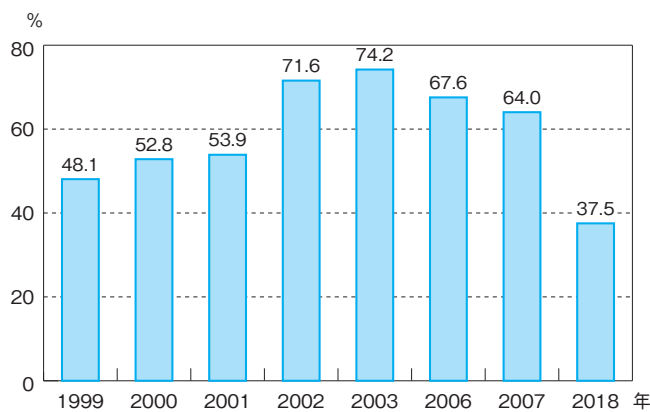


図 67 HCV 抗体陽性者における HCV-RNA 陽性率の推移, 1999-2018



図 68 HCV 抗体陽性者における HCV-RNA 陽性率の推移

5. HCV 抗体と HCV-RNA

HCV-RNA は、C 型肝炎ウイルス抗原の有無を反映する検査法である。図 65、補足表 63 には今回調査で HCV 抗体と HCV-RNA の両者が測定された 90,023 人について、HCV 抗体と HCV-RNA の分布を示した。HCV 抗体と HCV-RNA の両者とも陰性であったのは 92.6%、両者とも陽性であったのは 2.7% であった。参考として前回 2007 年調査での HCV 抗体と HCV-RNA の分布を図 66、補足表 64 に示した（集計対象は 63,098 人）。HCV 抗体と HCV-RNA の両者とも陰性であったのは 85.6%、両者とも陽性であったのは 9.0% である。すなわち、2018 年は 2007 年に比して“両者とも陰性”が 7.0 ポイント増加し、“両者とも陽性”が 6.3 ポイント減少している。“両者とも陽性”については“3 分の 1 以下に減少した”と表現した方が良いかもしれない。透析患者の C 型肝炎は長らく有効な治療法がない状況が続いていた。しかし 2015 年に直接作用型抗ウイルス薬（direct acting antivirals, DAAs）による治療がわが国の医療保険適応となり、現在では透析患者の C 型肝炎も治療できる時代へと移行している。2007 年から 2018 年の 11 年間に“HCV 抗体と HCV-RNA が共に陽性”である患者の割合が激減したことには、DAAs の臨床適応が寄与した可能性がある。この仮説の妥当性を考察するために以下の集計を行った。

今回調査で HCV 抗体陽性者の中の HCV-RNA 回答者の割合は 50.2% であったのに対して、HCV 抗体陰性者の中の HCV-RNA 回答者の割合は 32.7% でしかない。すなわち HCV-RNA は HCV 抗体陰性者に対して測定されない傾向がある。したがって、“HCV 抗体陰性者の中で HCV-RNA 測定者が占める割合の変化”は HCV-RNA 陽性率にバイアスを生じる原因となる。すなわち、HCV 抗体陰性者の大部分は HCV-RNA 陰性であるため、HCV 抗体陰性者における HCV-RNA 測定者の割合が増加すると HCV-RNA 陰性者数が増加して HCV-RNA 陽性率が減少するバイアスを生じるのである。これを回避するため、各調査年の“HCV 抗体陽性者”のみについて HCV-RNA 陽性率を算出し、その推移を図 67 に示した^{22,25~29,31}。2003 年までは年々増大、その後減少に転じている。試みに西暦年を x 軸、陽性率を y 軸とした散布図を図 68 に示す。2006 年から陽性率は既に減少傾向に転じているため、2018 年の陽性率が 2007 年以前の推移動向から予想されるよりも低値であるのか否か（すなわち DAAs の臨床適応が HCV-RNA 陽性者を減少させたのか否か）については、この図からだけでは判断し難い。

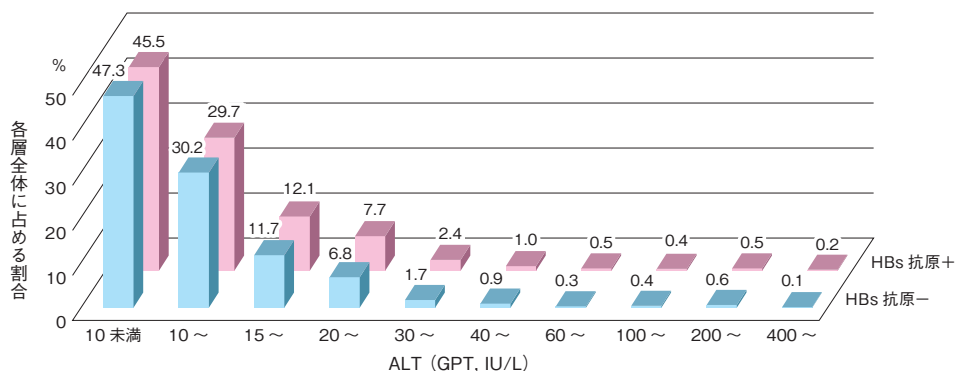


図 69 HBs 抗原と血清 ALT (GPT) 値, 2018

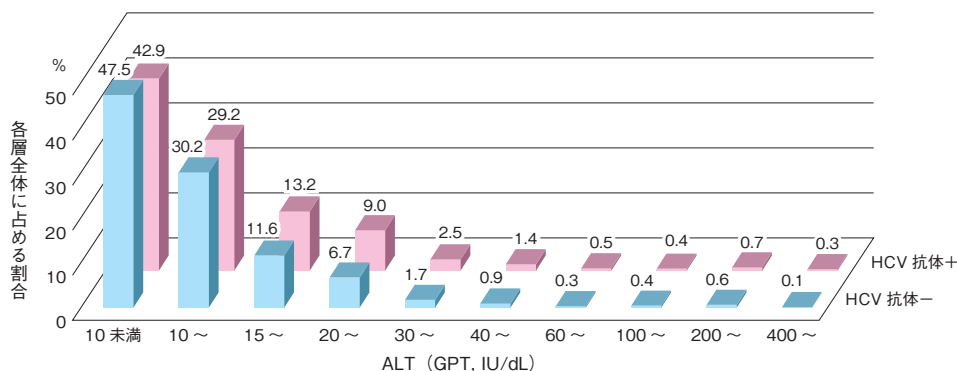


図 70 HCV 抗体と血清 ALT (GPT) 値, 2018

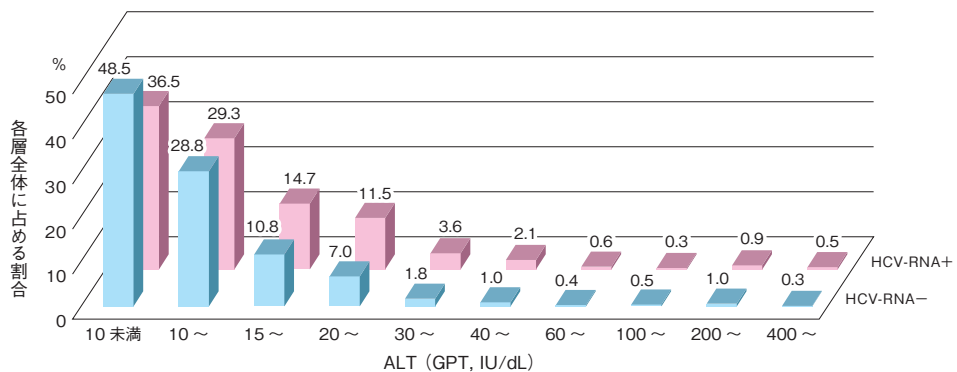


図 71 HCV 抗体陽性者の HCV-RNA と血清 ALT (GPT) 値, 2018

6. ALT (GPT)

HBs 抗原の陽性者と陰性者について ALT 値を集計した結果を図 69, 補足表 65 に示す。HBs 抗原陽性者の ALT 平均は 15.49IU/L, 陰性者の平均は 14.57IU/L と平均は陰性者でやや低いですが, 患者分布には大きな差異を認めない。

同様に HCV 抗体の陽性者と陰性者について ALT 値を集計した結果を図 70, 補足表 66 に示す。HCV 抗原陽性者の ALT 平均は 16.36IU/L, 陰性者の平均は 14.51IU/L と平均は陰性者でやや低いですが, 患者分布に大きな差異を認めない。

最後に HCV-RNA の陽性者と陰性者について ALT 値を集計した結果を図 71, 補足表 67 に示す (ただし集計対象は HCV 抗体陽性者のみ)。HCV-RNA 陽性者の ALT 平均は 19.09IU/L, 陰性者の平均は 16.60IU/L と陽性者の平均は陰性者に比して高かった。患者分布においても, HCV-RNA 陽性者は陰性者に比して ALT 10IU/L 未満の患者割合が少なく, 15 ~ 59IU/L の患者割合が多かった。