

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）

透析施設におけるC型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究班
分担研究報告書（H20年度）

C型肝炎ウイルス感染透析患者の予後と感染予防に関する研究

研究分担者 佐藤 千史 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科
健康情報分析学 教授

研究要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）感染が血液透析患者の予後に及ぼす影響についての成績は乏しい。本研究では14年前に設定された慢性血液透析患者約2,000名のコホートの経過を追跡することによって、その予後を明らかにすることを目的とした。今年度は調査の3年目であり、昨年度までのA施設、B施設に加えて、C施設における14年間の死亡率とその原因を中心に調査した。C施設においては14年間に60%以上が死亡しており、A施設、B施設よりも多かった。また、当該施設ではHCV抗体陽性者の方が陰性者よりも死亡率が高かった。HCVを用いた培養細胞感染実験では、50%エタノールでHCVの感染性が消失し得ることが明らかになった。

A. 研究目的

I. C型肝炎ウイルス（HCV）は非経口的に感染するウイルスであり、血液もしくは血液製剤を介した感染が多く、社会問題になっている。血液透析患者においては、慢性腎不全に起因する貧血の改善目的で輸血が広く行われたために、HCV感染が高率に認められている。従来は、透析患者の寿命が長くなかったことから、HCV感染はあまり問題にされてこなかったが、透析患者の予後が改善するに従って肝疾患で死亡する例が見受けられるようになり、改めてHCV感染が問題とされるようになった。焦点はHCV感染透析患者の予後の問題と、新規感染者の発生の問題である。

HCV感染透析患者の予後についての成績は乏しい。我々はHCV感染透析患者約2,000名を対象としたコホートを設定し、そのうち1,500名を6年間の追跡調査したところ、HCV感染者は非感染者よりも生命予後が悪く、肝細胞癌死が有意に高率であることが明らかとなった。しかし、HCVによる慢性肝炎の進展は緩徐であり、感染して20-30年後に肝硬変から肝細胞癌へと進展することが知られている。血液透析が広く行わ

れるようになり、また輸血によるHCV感染者が増加した時期から20-30年しか経過していないことを考えると、それらの血液透析患者が肝硬変・肝細胞癌を合併してくる時期になったと考えられる。今後、HCV感染者における肝硬変・肝細胞癌の発生はさらに増加することが予想され、非感染者との生命予後の差が更に差が広がることが考えられる。

そこで本研究は、透析患者の更なる長期予後を検討し、その中でHCV感染がどのような影響を及ぼしているのかを明らかにし、患者の治療対策を検討する上での基礎資料を得ることを目的として開始された。今年度は2年目に引き続き、設定されたコホートの予後調査を行った。

II. 上記で示されたように、透析患者においてHCV感染が予後に影響する要因である可能性があることから、透析施設における新たなHCV感染を防止することが必要である。透析施設には多くのHCV感染者がいるために水平感染する確率が高く、また観血的操作を行うことがその可能性を更に助長している。このため、院内感染の報告が散見されている。しかし、院内感染の

感染経路については、薬剤の分注がリスクになっていることが指摘されているが、その他の可能性については十分には解明されていない。そのためには透析機器やその周辺の汚染状況や、種々の環境におけるHCVの感染性について明らかにすることが必要である。しかし、HCVの感染性については感染モデルがないことから、これまで十分に明らかにされてこなかった。

本研究では、実際に使用された機器や透析室のHCV汚染状況を調査し、加熱や乾燥、殺菌剤がHCVの感染性にどのような影響を与えるかについて明らかにすることを目的とした。本年度はこれまでの予備実験でうまく作動しなかったエタノールのHCV感染防御能について、再度HCVレプリコン感染培養細胞を用いて検討した。

B. 研究方法

I. 研究方法は昨年度までと同様であり、これまでに明らかにされていない患者について調査を行った。先行研究で設定されたコホートを対象として、14年後の追跡調査を行った。6年後の調査を行った資料を基に、各施設に保存されている診療録から予後を調査した。他施設に転院したものについては、更に追跡を行った。

第一のエンドポイントは死亡であり、その時期と死因を調査した。また、第二のエンドポイントを肝硬変・肝細胞癌の発生とした。スクリーニング診断は腹部超音波検査とし、確定診断は造影CT検査、血管造影検査、または病理組織検査とした。

(倫理面への配慮)

個人情報 は 全て コード 化 し、一 次 資 料 であ っ て も 個 人 が 同 定 でき ない よう に 配 慮 し て い る。そ の 後 は 統 計 的 デー タ と し て 扱 っ た。

II. HCV懸濁液を50%エタノールで処理した後にHCVを感染させたHuh-7細胞に添加して増殖させ、その後に培養上清中に分泌されたHCVコア抗原をchemiluminescence

enzyme immunoassayにより測定し、HCVが増幅されるか否かを検討した。

C. 研究結果

I. 2年目と同様に対象各施設の了解を得て、診療録からの情報を収集した。1年目の開始時は20施設について調査を依頼したが、試料の不備などで調査を行えない施設もあり、約10施設で調査を行った

一昨年度に明らかにされたことは、A施設における14年間の転帰であり、死亡率が44%、生存率が30%、転院不明が28%であった。主な死因は心疾患11.5%、脳血管疾患9.6%、感染症4.8%、悪性腫瘍3.8%、肝硬変・肝細胞癌2%であった。生存者の中にも有肝硬変患者、肝細胞癌患者がそれぞれ1名存在していた。また昨年度のB施設における14年間の転帰では、死亡率が44%、生存率が41%、転院不明が15%であった。有肝硬変患者が2名、肝細胞癌による死亡患者が1名在した。

本年度はC施設の患者の転帰を集中的に調べたところ、死亡率が60.5%であった。主な死因は心疾患31%、脳血管疾患11%、感染症21%、悪性腫瘍11%、肝硬変・肝細胞癌5%であった。生存者の中にも1名の肝癌患者が含まれていた。また、死亡率はHCV抗体陽性者で69%、陰性者で62%と、HCV抗体陽性者で高い傾向にあった。

II. 昨年度までの結果では、常温(25℃)、60℃ではいずれもHCVコア抗原の排出が見られたが、80℃では10秒でHCVコア抗原の排出が見られたものの、1分、30分では排出が認められなかった。HCVの感染を予防するためには、80℃10秒の加熱では不十分であり、少なくとも80℃1分の加熱が必要であることが示唆されていた。

本年度はHCV懸濁液を50%エタノールで処理した後にHCVを感染させたHuh-7細胞に添加して増殖させ、その後に培養上清中に分泌されたHCVコア抗原を調べたところ、この条件下では増殖が認められなかった。

D. 考察

I. 昨年度に引き続き、コホート対象の個々の施設において、診療録からデータを収集した。14年間で60%が死亡していたという点は1年目、2年目と同程度のよりも高い数字であった。転院などにより現時点での転帰が不明な対象についてもほぼ同様な死亡率であると推定すると、14年間の死亡は全体でも60%以上になると想定された。

また、1年目、2年目の結果と同様に、やはり統計的処理に至らないが、HCV感染者において肝硬変・肝細胞癌の発生が見られており、肝疾患が予後に影響する可能性については、昨年度の予測と同様に高いものと考えられるが、さらなるデータの集積が必要である。

II. 感染防止対策としては、器具や周辺環境の消毒が必要であると思われるが、昨年度の検討で、80℃10秒の加熱では不十分であり、少なくとも80℃1分の加熱が必要であるという、新たな知見が得られた。

今年度の検討では、50%エタノール処理によりHCVの感染性が消失することが示された。従来はHCVに汚染された場合にエタノールによる清拭は無効であるとされてきたので、これまでの常識を覆す新規性の高い結果が得られた。今後、更なる適切な感染防止方法が明らかになることが期待される。

今後は、表面の材質によるHCV混入汚染血液の除去率などについての検討が必要である。

E. 結論

血液透析患者の14年間の予後を調査したところ、C施設においては60%以上が死亡しており、HCV抗体陽性の方が陰性者よりも死亡率が高かった。透析室・透析機器の消毒について新たな知見が得られた。更なる検証が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 佐藤千史、石川博子、宮川八平：透析患者のウイルス肝炎の現況と予後への影響. 臨床透析 2009, 25(8) (in press)

2. 学会発表

2) 石川博子、宮川八平、秋葉隆、佐々木成、佐藤千史：維持透析患者の長期予後についての前向きコホート研究. 第54回日本透析医学会総会、横浜、2009年6月（予定）。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

透析施設におけるC型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究班
分担研究報告書（H18～H20年度）

C型肝炎ウイルス感染透析患者の予後と感染予防に関する研究

研究分担者 佐藤 千史 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科
健康情報分析学 教授

研究要旨

透析患者におけるC型肝炎ウイルス（HCV）感染が予後の及ぼす影響についての成績は乏しい。本研究では14年前に設定された透析患者のコホートの経過を追跡することによって、その予後を明らかにすることを目的とした。3年間の調査の結果、5施設484名の透析患者のうち393名が追跡され（不明者91名）、14年間での死亡者数は264名（67%）であり、HCV抗体陽性者は64.6%、陰性者は70.1%であった。また、培養細胞を用いた感染実験では、80℃1分間あるいは50%エタノール溶液でHCVの感染性が消失することが示された。

A. 研究目的

I. C型肝炎ウイルス（HCV）は非経口的に感染するため、血液もしくは血液製剤を介して感染することが多く、社会問題となっている。透析患者においても、慢性腎不全に起因する貧血の改善のため、以前から広く輸血が行われており、HCV感染が高率に認められている。従来は透析患者の生命予後が悪かったことからHCV感染はあまり問題にされてこなかったが、透析患者の予後が改善するに従って肝疾患で死亡する例が見受けられるようになり、改めてHCV感染が問題とされるようになった。一方で、観血的治療を行う透析施設において、B型肝炎ウイルスの院内感染が問題とされてきたが、同様に血液を介して感染するHCVについても同様の事例が発生していることが明らかとなった。従って、HCV感染透析患者については感染源としての対策も必要であることが分かった。今後の対策として、HCV感染透析患者の予後の問題と、新

規感染者が発生しないような院内感染防止の問題を検討する必要がある。

HCV感染透析患者の予後についての成績は乏しい。我々はHCV感染透析患者約2,000名を対象としたコホート研究を行い、6年間に約1,500名を追跡した調査により、HCV感染者は非感染者よりも予後が悪く、肝細胞癌死が有意に高率であることを明らかにした。しかし、HCVによる慢性肝炎の進展は緩徐であり、感染して20-30年後に肝硬変から肝細胞癌へと進展することが知られている。透析が広く行われるようになり、また輸血によるHCV感染者が増加した時期から20-30年しか経過していないことを考えると、それらの患者がようやく肝硬変・肝細胞癌を合併してくる時期になったと考えることができる。従って、HCV感染者における肝硬変・肝細胞癌の発生は今後さらに増加することが予想され、非感染者に比べて生命予後が悪くなる可能性が考えられる。生命予後を解析する最終的な目的は

インターフェロン治療がHCV感染透析患者の生命予後を改善しうるか否かの推定をすることにある。

本研究は、透析患者の長期予後を検討し、その中でHCV感染がどのような影響を及ぼしているのかを明らかにし、患者の治療対策を検討する上での基礎資料を得ることを目的として開始された。各透析施設に調査を依頼し、14年前に設定されたコホートについて追跡調査を行った。

II. 上記で示されたように、透析患者においてHCV感染が予後に影響する要因である可能性があることから、透析施設における新たなHCV感防止することが必要である。透析施設では、HCV感染者が多いために水平感染する確率が高く、また観血的操作を行うことがその可能性を更に助長している。事実、院内感染の報告例が散見されている。しかし、その感染経路については、薬剤の分注がリスクになっていることが指摘されているが、その他の可能性について十分には明らかにされていない。透析機器やその周辺の汚染状況や、種々の環境におけるHCVの感染性についての情報が得られていないからである。そのためには透析機器やその周辺の汚染状況や、種々の環境におけるHCVの感染性について明らかにすることが必要である。しかし、HCVの感染性については感染モデルがないことから、十分に明らかにされてこなかった。

そこで本研究は、実際に使用された機器や透析室のHCV汚染状況を調査し、加熱や乾燥、殺菌剤がHCVの感染性にどのような影響を与えるかについて明らかにすることを目的として開始された。

B. 研究方法

I. 先行研究で設定されたコホートを対象として、14年後の追跡調査を行った。6年後の調査を行った資料を基に、各施設に保存されている診療録から予後を調査した。他施設に転院したものについては、更に追跡を行った。

第一のエンドポイントは死亡であり、その死因を調査した。

また、第二のエンドポイントを肝硬変・肝細胞癌の発生とした。スクリーニング診断は腹部超音波検査とし、確定診断は造影CT検査、血管造影検査、病理組織検査とした。

(倫理面への配慮)

個人情報全てコード化し、一次資料であっても個人が同定できないように配慮した。その後は統計的データとして扱った。

II. HCV懸濁液を常温(25°C)で30分、60°Cで1分、10分、30分、80°Cで10秒、1分、30分処理し、HCVを感染させたHuh-7細胞に添加して増殖させ、その後に培養上清中に分泌されたHCVコア抗原をchemiluminescence enzyme immunoassayにより測定し、HCVが増幅されるか否かを検討した。

また、HCV懸濁液を50%エタノールで処理した後にHCVを感染させたHuh-7細胞に添加して増殖させ、その後に培養上清中に分泌されたHCVコア抗原を調べた。

C. 研究結果

I. 対象とした施設の中には透析導入を主として行う施設もあり、転院をする透析患者が多いことから、経過を追えないものが多かった。当初に依頼した施設のうちで協力が得られたのは約10施設であったが、散逸データ

が少なかった5施設を重点的に解析した。

5透析施設における血液透析患者484名の平成6年時点でのHCV抗体陽性者は96名(19.8%)であった。3年間の調査の結果、5施設484名の透析患者のうち393名が追跡され(不明者91名)、14年間での死亡者数は264名(67%)であり、HCV抗体陽性者は64.6%、陰性者は70.1%であった。従来報告とは異なり、また3年目に調査した施設での結果とは異なり、有意差はなかったもののHCV抗体陰性の方が高い傾向にあった。しかし、肝硬変・肝癌による死亡8名はHCV抗体陽性者にのみみられた。また、全体での主な死因は心疾患30%、感染症19%、脳血管疾患15%、悪性腫瘍10%、不慮の事故4%であった。

II. 常温(25℃)で30分、60℃で1分、10分、30分、80℃で10秒、1分、30分、処理をしたところ、常温、60℃ではいずれもHCVコア抗原の排出が見られたが、80℃では10秒でHCVコア抗原の排出が見られたものの、1分、30分では排出が認められなかった。HCVの感染を予防するためには、80℃10秒の加熱では不十分であり、少なくとも80℃1分の加熱が必要であることが示唆された。

HCV懸濁液を50%エタノールで処理した後にHCVを感染させたHuh-7細胞に添加して増殖させ、その後に培養上清中に分泌されたHCVコア抗原を調べたところ、この条件下では増殖が認められなかった。

D. 考察

I. コホート対象の個々の施設において、診療録から一つ一つデータを収集する作業を行った。不明者を除くと14年間で67%が死亡しており、HCV抗体の有無による予後の差

は見られなかった。本年度に調査した施設では、HCV抗体陽性者で69%、陰性者で62%と、HCV抗体陽性者で高い傾向にあったが、5施設を集計すると、そのような差異が認められなかった。HCV抗体陽性透析患者の予後を調べた我々の6年間の前向きコホート研究では、HCV抗体陽性者では陰性者に比べて有意に肝細胞癌・肝硬変の発生が多く、全ての死因を含めた生命予後も悪いことが明らかにされた(リスク比 1.57)。その後も同様の結果が報告されている。また、最近報告されたアメリカの縦断研究でも、HCV抗体陽性者は全体的な生命予後が悪いという成績が得られている(オッズ比 1.25)。特に循環器疾患が多いとされ、機序は明らかでないが、慢性の炎症反応が影響を及ぼしているのではないかと推察されている。今回の結果がこれらと異なった原因については明らかではないが、転院等で予後不明の群が多かったことから、転院先での経過を更に把握する必要があると考えられる。また、HCV抗体陽性ということで、より厳重な経過観察がなされた可能性も否定できない。

14年間で半数以上の血液透析患者が死亡するので統計的有意差は認められないが、肝硬変・肝癌による死亡がHCV抗体陽性者のみにみられることから、さらなるデータの集積が必要である。

II. 感染防止対策としては、器具や周辺環境の消毒が必要であると思われるが、今回の検討で、80℃10秒の加熱では不十分であり、少なくとも80℃1分の加熱が必要であるという、新たな知見が得られた。今後、更なる適切な感染防止方法が明らかになることが期待される。

また、従来はエタノールがHCVの感染性を

減弱しないので、血液で汚染された場合の消毒法としてエタノールは不適であるとされていた。今回の検討で、エタノールがHCVの感染性を減弱させることが明らかとなったのは画期的な成果であり、今後のHCVの消毒法に新たな展開がもたらされる可能性がある。

次亜塩素酸ソーダ、薬用洗剤の効果についても解析を試みたが、これらの薬剤がHuh-7細胞に対して毒性を有しているため、実験条件の更なる検討が必要であった。今後の課題である。更には、表面の材質によるHCV混入血液の除去率などについての検討も必要であると考えられる。

E. 結論

透析患者の14年間の予後が明らかになった。透析室・透析機器の加熱消毒について新たな知見が得られた。更なる適切な方法の検証が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 佐藤千史、石川博子、宮川八平：透析患者のウイルス肝炎の現況と予後への影響。臨床透析 2009, 25(8) (in press)

2. 学会発表

2) 石川博子、宮川八平、秋葉隆、佐々木成、佐藤千史：維持透析患者の長期予後についての前向きコホート研究。第54回日本透析医学会総会、横浜、2009年6月（予定）。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

透析施設における C 型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究班
分担研究報告書

透析患者コホート研究(カレン研究)の企画構築解析

研究分担者 藤岡 知昭 岩手医科大学医学部泌尿器科学講座 教授

研究協力者 大澤 正樹 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座

研究要旨

本研究事業の研究分担者藤岡は、岩手県で平成 15 年度から 1214 名の透析患者を登録した地域悉皆的コホート研究(カレン研究)を主導してきた実績を生かし、今回の厚生労働科学研究助成「肝炎等克服研究事業」を受けて、吉澤らの提案した C 型肝炎感染診断のガイドラインに沿って、透析患者の C 型肝炎の有病状況を調査し、一般地域住民との比較を通して C 型肝炎感染者の標準化有病比を算出した。さらに縦断研究を実施し、C 型肝炎感染が透析患者の予後に与える影響について検討した。本研究の研究分担者藤岡らによって明らかにされた知見は、以下のとおりである。

- 1) 透析患者の 11% が C 型肝炎抗体陽性であり、感染既往者は 4.5%、持続感染者は 6.5% であった。
- 2) 透析患者の C 型肝炎の標準化有病比は、抗体陽性者で判定すると男性で 8.39、女性で 5.42、抗原陽性(持続感染)者の標準化有病比は男性で 12.9、女性で 8.77 であった。
- 3) 女性透析患者では C 型肝炎持続感染者の割合が男性より低かった。
- 4) C 型肝炎持続感染者は非感染者と比較して、血清脂質値が低く、血清アルブミン値が低かった。
- 5) 透析患者の死亡率は 93.4(/1000 人年)、C 型肝炎非感染群の死亡率は 88.7、感染既往群の死亡率は 123.2、持続感染群の死亡率は 142.8 であった。
- 6) C 型肝炎持続感染による死亡リスクの上昇は、女性透析患者でより顕著であった。
- 7) C 型肝炎持続感染群の死亡率の高値には、循環器疾患死亡率ならびに肝不全死亡率の高さが寄与していた。
- 8) C 型肝炎持続感染群で循環器疾患死亡率を押し上げていた要因は、脳出血死亡と心不全死亡であった。
- 9) C 型肝炎持続感染群の脳出血死亡者の特徴は、血圧高値ではなく、やせ、血清脂質とアルブミンの低値、CRP の高値であった。
- 10) 種々のリスク要因で調整した多変量解析の結果、C 型肝炎持続感染は透析患者の死亡リスクを 2.3 倍高めていた。男性では 1.8 倍、女性では 3.2 倍死亡リスクが高かった。
- 11) 多変量解析の結果 C 型肝炎感染既往は、透析患者の死亡リスクを 1.7 倍高めていた。
- 12) C 型肝炎持続感染は、男性透析患者の循環器疾患死亡リスクを 1.8 倍、女性透析患者の循環器疾患死亡リスクを 4.2 倍上げていた。
- 13) C 型肝炎持続感染は、女性透析患者の感染症死亡リスクを 3.6 倍高めてい

たが、男性患者では明らかな影響は観察されなかった。上記知見は、日本人透析患者の地域ベースの研究で明らかにされた日本で最初の疫学研究成果であり、全て資料的価値の高い知見と言える。日本人透析患者のC型肝炎対策を企画するにあたり、貴重な資料として活用されることが期待される。

A. 研究目的

透析患者は日本全体で26万人を超え、その数は年々増加している。近年は予後が不良とされる糖尿病性腎症による透析導入患者が急増しており、日本人透析患者の死亡率は9%前後で推移し、その半数は循環器疾患で死亡しているものと推測されている¹⁾。

一方、透析患者は腎不全のみならず種々の合併疾患を有していることが多く、合併疾患に係る病状の悪化も患者の生命予後を悪化させるとともに生活の質を下げ、また合併症の存在自体が透析患者の医療費を増大させている要因の一つと考えられる。透析患者の合併疾患としては、高血圧症を初めとして循環器疾患が代表的であるが、近年はC型肝炎にも注目が集まっている。その理由として、透析患者のC型肝炎抗体陽性率は一般住民の10倍近いといわれ²⁾、C型肝炎感染が透析患者の予後を悪化させていることが示唆されているからである³⁾。

透析患者のQOLを高め予後を改善するためには、透析治療そのものの技術革新が必須であるが、合併症に係る問題点を解決することも必要であり、透析患者の合併症として無視できないC型肝炎対策にも力を注がなければならない。そのためには、C型肝炎感染の状況を正確に把握することが肝要である。そ

れでは現在のC型肝炎の状況について一般人口の状況と透析患者の状況について判明していることを整理し、解決されていない課題を改めて検証してみたい。

1) 一般住民と透析患者のC型肝炎感染状況

C型肝炎ウイルスは1988年に発見された⁴⁾⁵⁾。それまで非A非B型肝炎と診断されていた患者の多くがC型肝炎患者であることがウイルスの同定によって明らかにされ、現在の日本では国民のおよそ1%程度⁶⁾、世界で1億7千万人の持続感染患者が存在していると推計されている⁷⁾。C型肝炎は血液を介した感染後20-30%が自然治癒し、残りの70-80%では体内にウイルスが持続的に存在して慢性感染を生じる⁸⁾。日本人の献血者を対象とした推計によると、40歳時に無症候性キャリアであった者は10年後の50歳時には男女ともに70%以上が活動性の慢性肝炎を発症し、更に10年後の60歳時には男性の10%、女性の7-8%が肝がんを発症するとしている。70歳時には、男性の50%が慢性肝炎・30%が肝がん・15%が肝硬変・5%が無症候性キャリア、女性の45%が慢性肝炎・30%が肝がん・20%が肝硬変・5%が無症候性キャリアと推計している⁹⁾。

日本人一般住民を対象としたC型肝炎

炎感染の疫学研究によると、C型肝炎の有病率には地域差がみられ、西日本で高く、東日本で低い。日本赤十字血液センターの保有する献血者データを基に解析した結果をみると、東北・関東・東海・中部地域ではC型肝炎抗体陽性率は0.3-0.4%であるのに対し、近畿以西の地域では0.6-0.7%と高い値を示していた。若年者では地域差はみられないが、60歳以上の年長者では、近畿以西で3%を越える地域も見られている¹⁰⁾。しかし、献血者は人口の中でも健康な住民が多い集団であり、日本人の代表的サンプルとは言いがたいため、上記の有病率は過小評価している可能性がある。また献血者には高齢者が含まれないため、高齢者のC型肝炎の有病率に関しては正確なデータは不十分である。

一方日本人透析患者を対象とした疫学研究によると2003年の時点で広島県の数施設の透析患者のC型肝炎抗体陽性率は12.9%と報告され、年間の新規C型肝炎感染罹患率は0.33%であったと報告されている¹¹⁾。透析患者に関してはC型肝炎に関する地域悉皆的な疫学研究はまったく欠如しているが、数少ない透析患者の疫学研究を参考にすると、少なくとも透析患者は一般住民に比べC型肝炎感染の有病率と罹患率がともに高いことが示されているといえる。

2) C型肝炎感染が透析患者の予後に与える影響

C型肝炎感染が透析患者の予後に与える影響について検討した研究がいくつか報告されている。単一の報告では最も

対象者数が多いKalantarらの研究によると、C型肝炎抗体陽性透析患者の死亡リスクは1.25倍高いことが示されている¹²⁾。死亡リスクが高い理由として、C型肝炎感染透析患者の心血管死亡リスクや感染症死亡リスクが高いことを示している¹²⁾¹³⁾。Kalantarらの説によると、C型肝炎感染が慢性炎症を引き起こして、栄養状態の悪化とともにMICS (malnutrition-inflammation complex syndrome)と呼ばれる透析患者特有の状態を引き起こして循環器疾患死亡リスクや感染症死亡リスクがあがるのだという。Fabriziらは7つの疫学研究結果を統合したメタアナリシスを試み、11,589人の透析患者(平均年齢63歳)の24から96ヶ月の追跡調査で、C型肝炎感染者(C型肝炎抗体陽性者)では死亡リスクが1.3倍高かったことを示した¹⁴⁾。メタアナリシスの結果では、C型肝炎感染透析患者の死因として肝臓疾患死亡が高い可能性が示され、心血管疾患や感染症死亡リスクが有意に高いわけではなかった。Fabriziらのメタアナリシスの解析結果では心血管疾患死亡リスクや感染症死亡リスクを上げてはいなかったが、このことに関してFabriziは、C型肝炎感染は心血管疾患死亡リスクや感染症死亡リスクを上げてはいない、と結論付けず、C型肝炎感染透析患者の自然歴を知るためにはより多くの研究が必要であると述べている。

従来の数百人から数千人単位の集団を対象とした研究では、C型肝炎感染者で肝臓疾患死亡リスクが高いことを個別の研究で証明することは、肝臓疾患死亡

者数の少なさから疫学的有意性立証は困難であり、1 万人以上の透析患者を集めたメタアナリシスによって C 型肝炎感染が肝臓疾患死亡リスクを高めていたことを実証できたのは価値がある。しかし、メタアナリシスの結果では、Kalantar が示した内容とは違って C 型肝炎感染患者で心血管死亡リスクや感染症死亡リスクが高くはなかった。メタアナリシスで心血管死亡リスクが高くはならなかった原因の一つとして、多くの研究で C 型肝炎感染者の同定が C 型肝炎抗体検査によってなされていることが挙げられる。一般人においては、C 型肝炎に感染した患者の 30%程度は自然治癒し、残りの 70%が慢性の持続感染に移行することから⁸⁾、透析患者の C 型肝炎抗体陽性者の中にも自然治癒した患者が含まれていた可能性がある。C 型肝炎感染既往者の透析患者死亡リスクが持続感染者の死亡リスクほど高くはなかったとしたら(このこともまだ解明されていない事項の一つである)、メタアナリシスで C 型肝炎感染者として同定された透析患者集団には、死亡率の低い C 型肝炎感染既往者が含まれたことにより結果として死亡リスクが過小評価された可能性がある。

3) 現在の日本人透析患者の C 型肝炎に関連した解決すべき課題

上記に述べたように透析患者と C 型肝炎感染については先行研究によってある程度のエビデンスが提供されているが、まだまだ解明しなければならない課題がたくさんある。特に透析患者の C 型

型肝炎感染の治療に関しては、透析患者でみられるインターフェロンやリバビリンの深刻な副作用により現時点でも問題が山積である。また C 型肝炎は慢性腎不全の合併症でもあり、腎不全の原因ともなっているが、あまり多くはないと言われている C 型肝炎の合併症としての慢性糸球体腎炎についても十分な疫学研究は行われてはおらず、果たして C 型肝炎が腎疾患や腎機能障害の発症頻度を増やすのかについては十分な検討はされていない。

日本人透析患者の C 型肝炎感染に関連した研究課題の中で、現在でも残されている重要課題をいくつか挙げると、(1) C 型肝炎関連腎疾患の病理と自然歴を精度の高い臨床研究ならびに代表性のある集団での疫学研究により明らかにすることが挙げられる。慢性 C 型肝炎患者において、クリオグロブリン血症の原因と糸球体腎炎を発症するリスク要因については明らかではない。クリオグロブリン腎疾患の性質そのものに関して、なぜいくつかのクリオグロブリン血症が腎障害を伴い、そのほかはなぜ腎障害を伴わないのか、についても明らかにする研究が必要である。非クリオグロブリン性の糸球体腎炎が C 型肝炎感染によって引き起こされるのかどうかについても明らかにされる必要がある。

(2)透析施設での C 型肝炎感染の疫学的研究を、地域悉皆ベースで行い、正確な有病率と罹患率を把握すること、そして有病率の高さや罹患率の高さに影響するリスク要因を解明することが必要である。腎疾患患者のどの程度の割合

が通常のリスク要因(麻薬などの薬物使用、不衛生な性行為など)で感染しているのか、あるいは腎疾患特有のリスク要因(輸血、安全でない治療薬物注射、透析治療での汚染)で感染しているのかは不明であり、その実態を透析施設全体で、悉皆的な調査を行う必要がある。

(3)末期腎不全患者でのC型肝炎感染の自然歴の把握が必要である。現時点で末期腎不全患者のC型肝炎に関する地域悉皆的登録による透析患者の前向き研究は日本では一つも存在していないため、選択バイアスを免れた研究成果がまったく見当たらない。また、末期腎不全患者においてC型肝炎感染がどのような疾患の発症リスク上昇に関わるのか、死亡リスクを上あげているのか、上げているとしたらとしたらどのような死因を増やすことで死亡率を上げるのかを知るためには、純粹に前向きにデザインされた研究(研究当初からリスク要因をきちんと設定し、前向きにエンドポイントを登録していくスタイルを確立したデザイン)でなければ解明できない課題であり、従来の研究はこの課題についての回答を用意していない。C型肝炎に感染した末期腎不全患者での肝線維化進行について線維化進行を予見する因子(腎不全のない患者と同じであるのかも含めて)についても検討する必要がある。現時点では肝線維化の指標としては肝生検による病理組織標本を参考にしか手立てはなく、特に末期腎不全患者のC型肝炎感染者では、トランスアミナーゼ値が正常値を示すことが多く、肝生検の手技自体がハイリスクと考えられる患者

では、肝線維化進行についての把握が困難な状況にある。

また、現在のC型肝炎治療のレジメは透析患者に適応できるかどうかについての検証も不十分である。治療に全く反応しない、あるいは反応が不良な末期腎不全患者では早期に治療をやめることが患者にとっていいことであり、治療が不必要あるいは有害であると考えられる患者の見極めを早期に行える体制を整える必要がある。さらにこのような患者群では、副作用予防に関する方法を見出すことも必要である。

末期腎不全患者でのC型肝炎感染の自然歴に関して、従来は透析導入後の新規感染事例にのみ注目が集まったが、透析導入前の感染事例についても十分な疫学研究を実施してC型肝炎患者が末期腎不全に至る経過についても自然歴を把握することが必要である。このことにより末期腎不全発症リスクを引き上げる要因としてのC型肝炎感染が明らかにされる可能性がある。

4)秋葉班研究の研究目的と意義

平成18年度から始まった厚生労働科学研究費補助金事(肝炎等克服緊急対策研究事業)“透析施設におけるC型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究(H18-肝炎-2、研究代表者秋葉隆、秋葉班研究)は、C型肝炎感染のハイリスクであり、なおかつ有病率が非常に高い透析患者の現状を疫学研究によって把握するとともに、院内感染の予防ガイドライン作成と治療法の確立を目指して始められた多施設共同研

究である¹⁵⁾。

この研究事業の研究分担者藤岡は、岩手県で平成 15 年度から透析患者の地域悉皆的コホート研究(カレン研究)を主導し、94 万人の人口を要する地域で、1,506 名の成人血液透析患者の 81%を登録した実績を持つ¹⁶⁾。カレン研究はリスク要因として循環器疾患危険因子と心筋梗塞・脳卒中既往などを取り上げ、エンドポイントとしての循環器疾患発症ならびに循環器疾患死亡を登録することで進められてきた¹⁷⁾。今回の厚生労働科学研究助成一肝炎等克服研究事業—を受けて、新たにリスク要因として C 型肝炎の有病状況を加え、エンドポイントにはがん死亡、肝疾患関連死亡ならびに感染症死亡なども取り込んで、C 型肝炎感染が透析患者の死亡リスクにどのような死因に影響を与えて死亡リスクを上げるのか、また透析患者では C 型肝炎感染により、肝不全や肝細胞がん死亡が(統計学的有意差検定に耐えうるデータを供する意味で)増加するのかどうか、といったまだ明らかにされていない課題についても明らかにすべく、調査対象内容を大幅に増やしてコホート研究内容の充実を図った¹⁵⁾。

3 年間の最終年度の本報告書において、研究のプラットフォームとして透析患者の C 型肝炎の疫学研究の土台となったカレン研究について概要を述べるとともに、本研究助成を受けて新たに付け加えた 3 つの主要課題: 1) 透析患者と一般住民との C 型肝炎有病率比較、2) 透析患者における C 型肝炎感染患者と非感染者との属性の違い、3) C 型肝炎感染

の透析患者の予後に及ぼす影響、についてそれぞれ方法、結果、解釈ならびに考察を分けて記述し、最後に本研究助成事業分担研究(研究分担者藤岡知昭)で得られた透析患者の C 型肝炎感染に関する、特に疫学的な面で資料的価値が高いと考えられる新知見と、新たに生じた研究課題について述べてみたい。

B. 研究方法

カレン研究概要

藤岡らは平成 15 年から岩手県北部で成人血液透析患者の地域悉皆コホート研究を実施している。カレン研究(末期腎不全患者に対する多面的な取り組みにより循環器疾患発症リスクを割り出す研究: Kaleidoscopic Approaches to patients with end-stage RENnal disease, KAREN 研究)と名づけられた本研究の対象地域は岩手県北部から県中央部で、平成 14 年当時の域内には 38 市町村が含まれ、総人口は 939,448 人である。カレン研究では、20 歳以上の成人透析患者を研究対象とした。透析施設は全部で 26 施設あり、成人透析患者総数は 1,506 名であった。人口 100 万人あたりでは透析患者は 1,596 人であった(図 1)。登録調査は 2003 年 6 月に始まり、2004 年 3 月まで行った。本研究は岩手医科大学倫理審査委員会の承認を得て、ヘルシンキガイドラインに従って実施された¹⁶⁾¹⁷⁾。

カレン研究参加者

研究参加者の内訳を図 2 に示す。25

施設 1,499 名の透析患者の内、全身状態不良者または脳血管性認知症などにより意思疎通が困難だった 27 名は面会できなかった。残りの 1,447 名に面会し、1,260 名から書面による同意(登録時調査ならびに 1 年毎の追跡調査に対する)を得た(同意受容率 87.0%)。同意が得られた 1,260 名中 21 名は病状の悪化や転院により登録調査ができなかった。25 名の患者では血液検査がなされなかった。1 年ごとに 25 透析施設を直接訪問して、1,214 名の透析患者診療記録を閲覧した。本報告書では、透析患者の C 型肝炎標準化有病比算出ならびに透析患者の横断解析研究では 1,214 名の透析患者データを用いた。縦断研究においては、平成 21 年 1 月の時点で転院先での追跡調査が終了していないものが 6 名存在していることから、4 年分の追跡調査が終了した 1,208 名を縦断研究解析対象として検討した。

カレン研究登録調査

登録調査は、平成 15 年 6 月から平成 16 年 3 月まで、岩手県内 25 透析施設を直接研究者や研究補助が訪問して行った。調査内容は、調査員の面談による生活問診、血圧測定、身長測定、患者医療記録による患者医療情報収集、透析施行直前の採血による血液検査である。登録時調査の詳細については、すでに公表している論文を参照されたい¹⁶⁾¹⁷⁾。

C 型肝炎感染状況調査

平成 18 年度の厚生労働省科学研究費補助金事業(肝炎等克服緊急対策研

究事業:透析施設における C 型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究、研究代表者:東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 秋葉 隆;研究分担者:岩手医科大学泌尿器科学講座 藤岡知昭;研究協力者:岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座 大澤正樹(本稿執筆担当))の研究費補助金を受けて、上記カレン研究に新たに C 型肝炎の有病状況について調査が加えられた¹⁵⁾¹⁸⁾。従来から継続して行われていたカレン研究に追加して平成 18 年度に付け加えられた調査内容は以下の二つである。

1) 透析患者の C 型肝炎調査

C 型肝炎有病状況調査は、吉澤らが実施している、厚生労働省科学研究費補助金肝炎克服研究事業(H16-肝炎-3)で定められたスクリーニングの手順に則って行った¹⁹⁾。平成 15 年度に登録された 1,214 名の透析患者の C 型肝炎有病状況調査は、まずすべての患者カルテの閲覧を行って各透析施設で行っている C 型肝炎抗体検査の結果を書き写す作業から始められた。研究に参加した 25 透析施設の検査担当者に直接または電話での問い合わせを行い、C 型肝炎抗体検査が第 2 世代または第 3 世代の ELISA 測定キットを用いて行われていることを確認した。1,214 名中 50 名ではカルテ閲覧によっては C 型肝炎抗体検査結果を知ることができなかった。これらの 50 名では、平成 15 年当時に採取された血清の凍結検体を解凍して、三菱化学メディエンス(株)盛岡支社に依頼して、C 型肝炎抗体検査(アボットジャパン、Architect C 型肝炎 測定キット)を行っ

た。C型肝炎抗体陽性者は引き続きC型肝炎コア抗原検査を行い、抗原定量を実施した。C型肝炎コア抗原定量はCLEIA法を用いて測定した。尚、C型肝炎抗体陽性でなおかつ抗原定量検査で陰性と判断された55名ではPCR法によるC型肝炎RNAの定量は、検体量が少なかったため実施できなかった(図3参照)¹⁸⁾。

2) 一般住民のC型肝炎スクリーニング

透析患者のC型肝炎有病率を算出するとともに、透析患者が一般人と比較して何倍の割合でC型肝炎に感染しているのかを知る目的で、透析患者と同じ地域に住む一般住民の有病率を基準として標準化有病比(standardized morbidity ratio)を求めた。本研究では、吉澤らの厚生労働省科学研究費補助金肝炎克服研究事業(H16-肝炎-3)の研究分担者として岩手県でのC型肝炎スクリーニング調査を実施している阿部弘一班員の岩手県C型肝炎スクリーニングのデータを用いた¹⁹⁾。岩手県C型肝炎スクリーニングのデータ使用にあたり、吉澤研究班員の阿部弘一研究員にも本研究(秋葉班研究)の研究協力者に入ってもらうとともに、データを管理する岩手県予防医学協会と本研究代表者藤岡知昭がデータ使用に関しての覚書の取り交わしを行ったうえで(添付資料1)、岩手県C型肝炎スクリーニングのデータを、厚生労働省科学研究費補助金事業の一環としての透析患者のC型肝炎有病状況研究の成果公表に用いることを確認のうえ研究は進められた。

ここで岩手県C型肝炎スクリーニン

グについて概要を触れる。

岩手県では岩手県予防医学協会が実施している健診事業に際して、C型肝炎の有病状況調査を2003年から実施している。本研究の対照として用いたのは、2005年のスクリーニング調査データである。(図4参照)22,474名の健診受診者でC型肝炎抗体検査が行われた。C型肝炎抗体が高力価であった73名は持続感染者と判断。抗体価が中等度であった281名では引き続きC型肝炎コア抗原検査が行われた。抗体検査が陰性であった22,120名は、C型肝炎非感染例と判断した。抗体陽性者281名中45名ではC型肝炎コア抗原定量検査でも陽性と判断された。コア抗原検査が陰性であった236名ではPCR法によるC型肝炎-RNA定量が行われた。その結果、コア抗原検査陰性者でC型肝炎-RNA定量検査で陽性であった者は1名も存在していなかった。透析患者と一般人の比較研究では、C型肝炎抗体陽性の有病率とC型肝炎コア抗原陽者の有病率の両者を算出して、透析患者におけるC型肝炎感染標準化有病比を算出した。

カレン研究追跡調査

カレン研究追跡調査は研究者(大澤正樹、加藤香廉、板井一好、丹野高三、藤島洋介)と訓練された研究看護師(古沢智子、白藤朋子、田中亮子、田ノ岡美代子、沢田美代子、本宮宏子、橋本恵里佳、小田島順子、佐藤佳乃子、畠山雅子、星川綾子)が直接透析施設を毎年訪問して、患者診療記録ならびに死亡診断書を閲覧して死亡と死亡原因、

循環器疾患発症(冠動脈疾患、心不全、脳血管疾患)の有無、悪性新生物発症の有無について登録している(追跡調査票については平成18年度報告書¹⁵⁾を参照)。死亡原因同定と疾患発症同定に関しては、カレン研究開始時に研究チームで協議して一定の基準を設けた¹⁷⁾。疾患定義は表1に示したとおりである。尚、脳卒中の診断基準において、脳出血、脳梗塞、くも膜下出血の診断は、画像診断で確認したものとした。転院した症例に関しては、転院先を訪問し、患者診療記録を閲覧して情報収集した。心筋梗塞や脳卒中発症に関しては、カルテ閲覧により症状発現が明らかな場合は症状発現日時を発症日時とし、症状発現日時が明らかでない場合には、医師による診断が下された日時を発症日とした。悪性新生物の発症日は、画像診断による診断や生検による病理組織検査での確定がなされた日時を発症日とした。

統計ならびに解析手法

1) C型肝炎感染標準化有病比

一般住民ならびに透析患者を男女別に10歳階級ごとに(20-29、30-39、40-49、50-59、60-69、70歳以上)7グループに分け、年齢階級別にC型肝炎抗体陽性率、C型肝炎コア抗原陽性率を算出した。次いで一般住民を基準人口として、透析患者のC型肝炎抗体陽性標準化有病比ならびにC型肝炎コア抗原陽性標準化有病比を求めた。

透析患者を男女別に透析治療期間5グループ(半年未満、半年から1年未満、

2年から5年未満、5年から10年未満、10年以上)にわけ、グループ別にC型肝炎抗体陽性率ならびにC型肝炎コア抗原陽性率を求めた。男女での有病率比較と透析治療期間の2群比較には、 χ^2 二乗検定により有意差検定を行った。

2) カレン研究横断解析

1,214名の研究参加者の属性をみるにあたり、まず性別で属性比較を行い、予後に影響すると考えられる各要因において性別の違いが見られるのかを検討した。引き続き、生命予後に大きく影響すると考えられる腎不全の原因疾患別に各項目を比較検討し、C型肝炎感染が予後に与える影響を検討する際に、性別のみならず腎不全原因疾患の予後への影響についても十分に理解把握できるように情報を整理した。腎不全原因疾患の分類にあたり、慢性糸球体腎炎患者と糖尿病性腎症患者の割合が大きく、3番目に多い高血圧性腎硬化症患者は10%以下であることから、本論文では慢性糸球体腎炎患者と糖尿病性腎症患者以外をその他の疾患としてまとめて解析した。最後に1,214名の登録時属性を、C型肝炎感染状況により、非感染群・感染既往群・持続感染群に分けて比較した。属性比較にあたり、年齢・性別・腎不全原因疾患割合・透析治療期間・収縮期血圧、BMI、血清アルブミン値、血清高感度CRP値、HBs抗原陽性率・心筋梗塞既往率・脳卒中既往率・悪性新生物既往率・糖尿病合併率・脂質異常合併率を比較項目に取り上げた。登録時患者属性比較では、連続変数の比較にはt検定を用い、割合の比較では

χ^2 二乗検定を用いた。3 群間の比較には分散分析を用い、多重比較には Bonferroni の修正式を用いた。高感度 CRP の比較では、正規分布をしていないことから Mann-Whitney U 検定により比較検討を行った。

3) カレン研究縦断解析

観察期間は、イベント存在例では登録調査日からイベント発症(死亡、循環器疾患発症)までの年数(人年)を求め、イベントの無いものでは登録調査日から最終調査日時までの期間を観察期間(人年)とした。4 年間の追跡期間中に腎移植により透析治療を中止した者、腹膜透析に変更した者、腎機能が改善したため透析治療をやめた者が存在しているが、これらのケースでは、コホート研究登録調査から、最終の透析治療実施までの期間を観察期間として以後の観察を中止した。また遠隔地への転居により追跡調査が不可能になったケースでは、研究に参加した施設での最後の透析治療日を最終観察日時として観察期間を求めた。

性別、原疾患別、C 型肝炎感染分類別に死因別死亡数ならびに循環器疾患発症数を求め、1000 人年あたりの粗死亡率と循環器疾患罹患率を算出した。Cox 比例ハザードモデルを用いて各危険因子の総死亡・循環器疾患死亡・感染症死亡・肝不全死亡のハザード比と 95% 信頼区間を算出した。古典的循環器疾患危険因子を調整する目的で、性・年齢・血圧・肥満・脂質異常・糖尿病・現在喫煙を説明変数に用いた。肥満については、対象者を body mass index

(BMI) の 4 分位で分け、最高位グループ(上位 25 パーセンタイル)を肥満と定義した。尚、BMI の算出にあたり、体重は dry weight を用いた。血圧の調整では収縮期血圧の 4 分位で対象者を分け、最低位カテゴリを血圧低値者群、最高位カテゴリを血圧高値者群と定義した。脂質異常は血清総コレステロール値が 220 mg/dL 以上、または HDL コレステロール値が 40 mg/dL 未満、または抗高脂血症薬服用者と定義した。空腹時採血ではなかったため、中性脂肪値は定義基準に取り上げなかった。現在喫煙者を喫煙ありとして説明変数に用いた。週 5 日以上飲酒している者を常用飲酒者と定義した。血清アルブミンの 4 分位の最低位グループをアルブミン低値群と定義、血清 CRP 値の 4 分位の最高位グループを高 CRP 値群と定義して、説明変数としてそれぞれ多変量調整分析に用いた。また、合併疾患(心筋梗塞、脳卒中、悪性新生物、糖尿病)の有無も説明変数としてハザード比を求めた。

多変量解析による予後分析において、死亡に影響すると考えられるリスク要因を全て説明変数として強制投入法を用いて Cox 回帰分析によりハザード比を求めて一覧表に示した。次に C 型肝炎感染により死亡の相対危険度がどの程度上がるかに着目して、非感染群に比較して感染既往群・持続感染群の年齢調整ならびに多変量調整ハザード比を算出した。

多変量調整ハザード比の算出に当たり、多変量調整モデル 1 によるハザード比、多変量調整モデル 2 によるハザード

比をそれぞれ別々に求めて算出した。モデル 1 では、説明変数として古典的循環器疾患危険因子(性・年齢・血圧高値(収縮期血圧上位 25 パーセントイル)・肥満(BMI 上位 25 パーセントイル)・脂質異常・糖尿病・喫煙)に加えて合併疾患の有無(心筋梗塞既往、脳卒中既往、悪性新生物既往)を投入した。モデル 2 ではモデル 1 の説明変数に加えて透析患者特有の危険因子(やせ(BMI 下位 25 パーセントイル)、血圧低値(収縮期血圧下位 25 パーセントイル)、CRP 高値(CRP 上位 25 パーセントイル)、アルブミン低値(アルブミン下位 25 パーセントイル))を説明変数に加えて多変量調整ハザード比を求めた。二つの多変量調整モデルを用いた意図は、C型肝炎が、炎症反応亢進と栄養不良(いわゆる MICS: malnutrition-inflammation complex syndrome) を介してして死亡リスク(特に循環器疾患死亡リスク)を上げるとする Kalantar らの仮説が真実であれば¹²⁾¹³⁾²⁰⁾、C型肝炎感染によって上がる死亡リスクは、古典的危険因子を調整しても独立して死亡リスクを上げるが、MICS 関連項目(やせ、血圧低値、CRP 高値、アルブミン低値)を説明変数に投入することで危険因子としての独立した有意性が減弱または消失することが予想されるため、二つのモデルを用いての C 型肝炎感染の死亡の相対危険度とその有意性を比較検討したいからである。解析では強制投入法を用いて、有意性の有無に関わらず、全ての項目のハザード比を提示した。P 値は両側で 5% 未満を有意とした。統計解析には SPSS.

Version 14 を用いた。

倫理面への配慮

本研究を行うにあたって、倫理面への配慮について具体的に我々がとっている対応について以下に記す。①対象者全員から研究参加ならび診療録調査についての同意を取得している。②透析施設での診療記録調査に際しては、透析施設の要求に応じて、対象者の研究参加ならびに診療記録調査への同意書の複写と、研究責任者が当該施設の診療録を閲覧するに当たっての閲覧申請書を提出している。また閲覧申請者は、個人情報情報を漏洩しないことを誓約した書類に署名して当該透析施設長あてに書類を提出している。③登録調査ならびに追跡調査は、調査票を用いて行い、集められた調査票は、電子施錠された一室に保管され、入室が許されるのは岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座に籍を置く、特定の研究員とスタッフのみである。④電子媒体への保存は全て、匿名化された ID を使用して行われ、データならびに ID と個人名との照合表は、特定の者だけにアクセス権を設定したコンピュータ内に厳重に管理し、外部からのアクセスが行われられないような体制をとっている。⑤岩手県 C 型肝炎スクリーニングのデータ使用にあたり、吉澤班研究班員の阿部弘一研究員にも本研究(秋葉班研究)の研究協力者に入ってもらうとともに、データを管理する岩手県予防医学協会と本研究代表者藤岡知昭がデータ使用に関しての覚書の取り交わしを行ったうえで、岩手県 C 型肝炎スクリーニングのデータ

を、厚生労働科学研究費補助金事業の一環としての透析患者の C 型肝炎有病状況研究の成果公表に用いることを確認し、覚書に則って研究成果の公表を行うことを確認した(添付資料 1)。

C. 研究結果

1) 透析患者の C 型肝炎感染標準化有病比

表 2 は一般住民ならびに透析患者の年齢階級別の C 型肝炎抗体陽性の有病率を示したものである。一般住民では、田中ら¹⁰⁾が示したように男女ともに年齢階級が高くなるほど C 型肝炎抗体陽性率は高くなっていった。一方透析患者では、年齢が高いほど C 型肝炎抗体陽性率が高くなる関係はみられなかった。また一般住民では、男女で C 型肝炎抗体陽性率に差はみられなかったが、透析患者では全ての年齢階級で男性の C 型肝炎抗体陽性率が女性の陽性率に比較して高かった。透析患者の C 型肝炎抗体陽性率は一般人と比較して明らかに高く、標準化有病比(95%信頼区間)は男性で 8.39 (6.72-10.1)、女性で 5.42 (3.67-7.17)であった。

表 3 は、一般住民ならびに透析患者の年齢階級別の C 型肝炎コア抗原陽性の有病率を示したものである。C 型肝炎抗体陽性率と同様に、一般住民で見られた年齢が高いほど C 型肝炎コア抗原陽性率が高くなるという関係は、透析患者ではみられなかった。C 型肝炎コア抗原陽性の有病率に関しても、一般住民では性差は見られなかったのに対し、透析患者では男性の有病率が高かった。

標準化有病比は男性 12.9(9.66-16.1)、女性で 8.77 (4.72-12.8)であった。

表 4 は、透析治療期間で5群(半年未満、半年から1年未満、2年から5年未満、5年から10年未満、10年以上)に分けた透析患者グループで、C 型肝炎抗体陽性率と C 型肝炎コア抗原陽性率を算出したものである。男女ともに透析治療期間が 10 年以上の患者では C 型肝炎抗体陽性率が非常に高かった。一方透析治療期間が 10 年未満の患者では、透析治療期間の違いに関わらず、男性で約 9%、女性で約 6%と有病率はほぼ同等であった。C 型肝炎コア抗原陽性の有病率に着目すると、男性では、透析治療期間が 10 年以上の患者では、10 年未満の患者に比べて明らかに有病率が高かったが、女性では、透析治療期間に関わらず C 型肝炎コア抗原陽性率に差はみられなかった。

2) 透析患者登録時調査に基づく横断解析

表 5 は登録時の性別で分けた患者属性である。患者総数 1,214 名の平均年齢は 61.2 歳で最年少は 22 歳、最年長は 95 歳であった。男女で年齢の差はみられなかった。透析導入後の平均期間は 7.0 年であった。透析導入の原因腎疾患の割合をみると、慢性糸球体腎炎が 29.8%、糖尿病性腎症が 24.5%、腎硬化症が 9.8%、多発性嚢胞腎が 3.5%、病因不明が 24.9%であった。日本透析医学会の報告と比較して原因不明が約 25%と非常に多くなっていた。日本透析医学会報告では、腎不全原因疾患の診

断は、臨床資料をもとに、限られた研究者が統一基準を基に診断するのではなく、各透析施設に診断が委ねられている。一方、当研究では、表 1 に示すように厳格に診断基準を設定し、診断基準に合致しないものは、原因不明と分類したことから腎不全原因不明が多くなったことが考えられる。また、病理診断が全体の 11% でしか行われていないことも、腎不全原因不明が多かった理由に上げられる¹⁶⁾。

合併疾患の割合は、心筋梗塞が 5.2%、脳卒中が 13.1%、閉塞性動脈硬化症が 16.1%、高血圧症が 87.1%、脂質異常が 45.6% であった。糖尿病は男性で 32.1%、女性で 23.7% であった。尚、透析患者の嗜好習慣をみると、男性ではおよそ 4 割が現在喫煙者で、一般地域住民と比べても決して低くはない。禁煙者が 35.7% もいることから、透析患者に対する禁煙指導は行われているものと思われるが、禁煙対策は十分とはいえないと考えられる。一方男性の常用飲酒者は 9% で、男性の禁酒者は 44% にも達していたことから、透析患者に対しての禁酒指導は厳しく行われていることが推測される。

表 6 は腎不全原疾患別に患者属性を比較したものである。平均年齢を見ると、慢性糸球体腎炎患者は、糖尿病性腎症患者やその他の腎不全患者より 5 歳若かった。平均の透析導入後の期間をみると、糖尿病性腎症患者が 3.7 年と短かった。また糖尿病性腎症患者は、男性患者が多かった。循環器疾患や悪性新生物疾患の合併疾患の有病率に関しては、

原疾患の違いによって差はみられなかった。糖尿病性腎症患者は高血圧症有病率が高く、低 HDL コレステロール値を含む脂質異常患者の割合が高かった。

表 7 は C 型肝炎感染状況(非感染群、感染既往群、持続感染群)別に対象者の属性を示したものである。表 7 では、血圧・BMI・血液検査データを取り上げた。C 型肝炎抗体陽性者は全体の 11% を占め、そのうち C 型肝炎コア抗原陽性者は、抗体陽性者の 70%、患者全体に占める割合は 6% であった。C 型肝炎感染状況によるグループ別の患者割合は、非感染者は 1,080 名(89.0%)、感染既往者は 55 名(4.5%)、持続感染者は 79 名(6.5%) であった。C 型肝炎持続感染者の特徴として、非感染者と比べ、総コレステロール値、LDL コレステロール値が低く、血清たんぱく質が高値であるのにも関わらず、血清アルブミン値が有意に低かったことである(いずれもの p 値 < 0.05)。C 型肝炎持続感染者では血清高感度 CRP 高値の者が多かったが、統計的有意差は認めなかった。これらのデータは、C 型肝炎持続感染者は血清脂質値が低値を示し、アルブミンが低いこと、つまり栄養不良状態にある患者が多いことを裏付けている。血小板数は、持続感染群ならびに感染既往群でともに非感染群に比較して低値であった(いずれもの p 値 < 0.05)。

表 8 は C 型肝炎感染状況グループ別に腎不全原因割合、合併疾患保有状況、生活習慣(喫煙と飲酒)割合を比較したものである。C 型肝炎では肝外病変としての慢性糸球体腎炎が知られているが、