

少なくとも C 型肝炎持続感染者では慢性糸球体腎炎患者が多いわけではなかった。また、C 型肝炎感染者では心筋梗塞や脳卒中などの重篤な循環器疾患合併症が多いわけではなかった。しかし、感染既往者・持続感染者ともに、非感染者と比較して脳出血既往者ならびに悪性新生物の合併または既往が有意に多かった(いずれも  $p$  値  $< 0.05$ )。

### 3) 追跡調査縦断解析結果

表 9 は、4年間の追跡調査を終了した 1,208 名を解析対象として、性別、原疾患別、HCV 感染状況別に4年間の総死亡数・循環器疾患死亡数(脳血管疾患死亡を含む)・感染症死亡数・悪性新生物死亡数・肝不全死亡数と 1000 人年あたりの粗死亡率を表したものである。4年間の総追跡期間は 4,102 人年で、平均追跡期間は 3.4 年であった。4年間の追跡期間中に遠隔地に転居したため追跡調査を中止した者は 9 名、腎移植をした者 10 名、腹膜透析に変更した者 6 名、腎機能が改善したため透析治療をやめた者が 1 名存在した。死亡総数は 378 人。透析患者全体の粗死亡率は 93.4 (/1000 人年)であった。男性の総死亡率は 101.5、女性は 79.5 であった。粗死亡率をみると女性に比べ男性で循環器疾患死亡率、悪性新生物死亡率、肝臓疾患死亡率が高い。腎不全原因疾患別で粗死亡率をみると、糖尿病性腎症患者で総死亡率・循環器疾患死亡率・感染症死亡率がその他の 2 群に比べて高かった。

C 型肝炎感染状況別に粗死亡率をみ

ると、感染既往群・持続感染群ともに非感染群に比べ死亡率は高かった。非感染群の粗死亡率が 88.7 であるのに対し、感染既往群では 123.2、持続感染群では 142.8 (/1000 人年)であり、C 型肝炎に持続感染していることで年間 1000 人当たり 54 人が過剰に死亡していることになる。特筆すべきは、持続感染群は、非感染群ならびに感染既往群と比較して循環器疾患死亡率と肝不全死亡率が高かったことである。C 型肝炎の持続感染により、循環器疾患の過剰死亡が年間 1000 人当たり約 30 人、肝不全死亡は同じく 15 人が過剰に死亡していることになる。一方感染既往群の循環器疾患死亡率(41.1)は非感染者の循環器疾患死亡率とほぼ同じ値(42.4)を示していた。尚、悪性新生物死亡者の中で肝細胞がんが死亡していた患者は、非感染群で 1 名、持続感染群で 1 名存在していた。いずれも男性であった。

表 10 は C 型肝炎感染状況別に粗死亡率を更に男女別に層化して示したものである。C 型肝炎の有病率比較において、透析患者では女性の C 型肝炎持続感染者の割合が男性に比較して低かったことが特徴として挙げられた。この疫学的事実を説明する仮説として、女性の C 型肝炎患者では自然治癒率が男性より高いため結果として女性の C 型肝炎持続感染患者の割合が下がってしまった可能性と、女性の C 型肝炎持続感染患者の死亡率が非常に高いために、コホート研究に C 型肝炎持続感染者が取り込まれることが少なく結果として感染既往者の割合が男性透析患者と比較して

高くなってしまふ可能性についての二つの仮説を提示した。後者の仮説を検証するためには、女性の C 型肝炎持続感染患者の死亡率が感染既往者のそれと比較して高いことを示す必要がある。表 10 をみると、女性透析患者において C 型肝炎持続感染群の死亡率は 213.7 と、非感染群の約 3 倍であった。しかも循環器疾患死亡率が 136.0 と非感染群の約 4 倍であり、C 型肝炎持続感染は女性透析患者の死亡リスクを非常に高めていることが示唆された。一方感染既往群の死亡率(59.6)は非感染群(75.4)と比較しても高くはなかった。従って C 型肝炎持続感染者の割合が感染既往者と比較して女性患者で特に低くなっていた原因として、女性の C 型肝炎持続感染者の死亡率が非常に高いため、コホート研究の登録調査において女性の C 型肝炎持続感染者の割合が低くなった可能性がある。

表 11 は、C 型肝炎感染状況別の死亡率を、循環器疾患死亡に限定して示したものである。表 9 で示したように C 型肝炎持続感染者では循環器疾患死亡率が非常に高くなっていたが、その死因をさらに詳細に検討すると、非感染群と比較して持続感染群では心不全死亡と脳出血死亡が非常に多かった。C 型肝炎持続感染群の循環器死亡リスクは、この二つの死亡リスクが非常に高くなっているため高かったといえる。

それでは、C 型肝炎の循環器疾患発症リスクは高いのであろうか？表 12 は C 型肝炎感染状況別に循環器疾患罹患率を示したものである。これをみると、C

型肝炎持続感染群では、明らかに脳出血罹患率が高い。しかし、心不全を含めてその他の循環器疾患罹患率は、非感染群と比較して高いわけではなかった。

こうしてみると C 型肝炎感染者では、非感染群感染既往群と比較して明らかに死亡率は高く、特に脳出血の罹患率が高いこと、致死性の心不全発症者と致死性脳出血発症者の多さが循環器疾患死亡率を押し上げていることが観察された。そこで、C 型肝炎持続感染群において、脳出血死亡の 6 名について患者プロフィールを示したのが表 13 である。85 歳で透析治療を開始した患者 D を除くとその他の患者は全て男性であり、透析導入年齢が 30 歳から 55 歳、死亡時の年齢が 53 歳から 61 歳に分布している。喫煙者は患者 A の 1 名のみで、心筋梗塞・脳卒中・糖尿病・脂質異常の合併者は 1 名もなかった。悪性新生物既往のあるものは患者 D の 1 名であった。脳出血発症に最も強く影響するのは血圧値であり、カレン研究の対象者に限った解析でも収縮期血圧の高値が脳出血発症に強い影響力を持っていることは間違いない(本原稿と関係のないテーマなのでデータの提示は割愛する)。しかし、脳出血で死亡した C 型肝炎持続感染者のプロフィールをみると、透析医学会の推奨する血圧管理の目標値である収縮期血圧 150 mmHg を超えていたのは、6 人中 3 人であり、患者 A の収縮期血圧は 134 mmHg と透析患者としてはほぼ理想的な血圧値であった。また、収縮期血圧が 150 mmHg を超えていた残りの 3 人の値は、166、167、175 mmHg であり、カ

レン研究参加者の15%以上が収縮期血圧180 mmHgを超えていた現状を考慮すると、これら6人において極端な血圧高値が脳出血死亡をもたらしたとは単純には考えられない。これらの患者で目立つのは、るいそうの指標となるBMI18.5を下回っていたものが3人もいたことであり、しかも総コレステロール値は患者Eを除くとみな低めであり、患者CのTCは78 mg/dLと非常に低値を示している。血清蛋白はほぼ正常値を示しているにも関わらず、80代の高齢女性患者を除くと全員がアルブミン低値を示していることも大きな特徴である。血清CRP値は顕性炎症を示唆する1mg/Lを超えていたものが1名、Liuzzoらが示している循環器疾患死亡リスクが上がる境界とされる0.3 mg/Lを越えていたのは3名と<sup>21)</sup>、やはり炎症反応が亢進している患者は多い。80代で死亡した高齢女性を除いた、C型肝炎持続感染者で脳出血死亡した患者のプロフィールを見て気づく点は、血圧値が極端に高いわけではなく、中には正常血圧者も含まれていたこと、血清脂質値は全員が低値であり、アルブミン値も低いものが多く、CRPも高値を示すものが多かったことであり、脳出血発症のリスク要因として、C型肝炎感染透析患者においては、血圧値のみならず、コレステロール低値、アルブミン低値、CRP高値にも大きな関心を払う必要があるということである。

C型肝炎持続感染群では肝不全死亡率が高かった。また肝細胞がん死亡者が1名存在していた。そこでC型肝炎持続感染群で肝不全死亡と判断された4

名と肝細胞がん死亡と判断された1名の計5名についてプロフィールを示したのが表14である。全員に共通して言えるのはコレステロールの低値と血小板数の低値である。アルブミンは患者Aが比較的保たれているが、患者Aの死亡時年齢は80歳であり、研究登録当時のデータをみると正常人と比較して極端な不良データは見当たらない。65歳以下で死亡しているその他の4人の患者属性に注目すべきであろう。血清脂質値、アルブミン低値、血小板数低値以外に4人に共通している項目はない。C型肝炎コア抗原定量値をみると、患者Dのように抗原量の低い患者もみられた。またCRP値をみると患者Dは高いが、その他の3人はいずれも0.3mg/L未満であり、C型肝炎持続感染者で肝疾患死亡(肝硬変または肝不全による死亡)を予見するリスク要因は脂質の低値、アルブミン低値ならびに血小板数低値の3項目と考えられた。

表9から表14の解析結果は、粗死亡率、粗罹患率を検討したものである。従って結論を導くためには死亡や発症に影響する交絡要因を十分に考慮した解析が必要となる。表15は死亡に影響を与えると考えられるリスク要因について、多変量解析による交絡要因の調整を行って、各要因のハザード比を提示したものである。死亡リスクを有意に上げているリスク要因は、男性・年齢・糖尿病合併・収縮期血圧高値(上位25パーセンタイル、169 mmHg以上)・CRP高値(上位25パーセンタイル、0.36 mg/L以上)・アルブミン低値(下位25パーセンタ

イル、3.5 mg/dL 未満)であった。C 型肝炎感染既往ならびに C 型肝炎持続感染は両者とも死亡リスクを上げていた。

図 5 は表 15 で示した説明変数で調整して、C 型肝炎感染状況別に多変量調整生存曲線(総死亡回避曲線)を示したものである。多変量調整を行っても C 型肝炎持続感染ならびに感染既往群は、非感染群と比較して有意に死亡率が高かったわけであるが、死亡回避曲線に着目すると、持続感染の生存率が最も低く、感染既往群の生存率は非感染群と持続感染群の中間に位置する。

表 16 は循環器疾患死亡に影響すると考えられる要因のハザード比を提示したものである。循環器疾患死亡に影響する要因は年齢・糖尿病・収縮期血圧低値(下位 25 パーセンタイル、140 mmHg 未満)・CRP 高値・アルブミン低値とともに C 型肝炎持続感染が挙げられた。C 型肝炎感染既往は循環器疾患死亡リスクにまったく寄与していなかった。C 型肝炎持続感染は循環器疾患死亡リスクを 2.4 倍上げていた( $p=0.001$ )。

図 6 は多変量調整生存曲線(循環器疾患死亡回避曲線)を示したものである。表 16 で明示したように C 型肝炎感染既往は循環器疾患死亡にまったく影響を与えていなかった。図 6 をみると非感染群と感染既往群の生存曲線はほぼ重なっており、両群で循環器疾患死亡率の違いがないことが見て取れる。一方持続感染群の生存曲線は他の 2 群と比べて明らかに下方に位置し、生存率が低いことが見て取れる。

表 17 は肝不全死亡または肝細胞が

ん死亡に影響すると考えられる要因のハザード比を提示したものである。肝不全死亡は全体で 8 名、肝細胞がん死亡は全体で 2 名しかおらず、多変量解析を行うにあたっては、説明変数のいくつかで解析不能項目があった。肝不全死亡リスクを上げていたのは血圧低値と C 型肝炎持続感染のみであった。感染既往は肝不全死亡リスクを上げているとはいえなかった。本研究から得られた結果を解釈すると C 型肝炎持続感染を持つ透析患者は、非感染者の 25 倍肝臓疾患で死亡することになる。しかし相対危険度の解釈に当たっては、非常に広い 95% 信頼区間を見てもわかるように注意が必要である。実体に即した相対危険度を求めるためには、より多くの対象者を集めた研究結果の結果を待つべきであろう。

図 7 は多変量調整生存曲線(肝不全・肝細胞がん死亡回避曲線)を示したものである。図 7 をみると、非感染群と感染既往群の生存曲線は 4 年間の追跡期間でほとんど死亡者がおらず、ほぼ生存率が 1.0 を示しているのに対し、持続感染群の生存曲線は他の 2 群と比べて明らかに下方に位置し、生存率が低いことが見て取れる。

表 18 は、感染症死亡に影響すると考えられる要因のハザード比を提示したものである。感染症死亡リスクを有意に上げていた項目は、年齢・収縮期血圧高値・CRP 高値・アルブミン低値であった。C 型肝炎持続感染は約 2 倍感染症死亡リスクを上げていたが、多変量調整した場合その統計学的有意性は明らかとは言えなかった( $p=0.08$ )。C 型肝炎感染

既往は感染症死亡リスク上昇に關与してはいなかった。

図 8 は多変量調整生存曲線(感染症死亡回避曲線)を示したものである。表 18 で示したように C 型肝炎持続感染は感染症死亡リスクを有意に上げているとはいえなかったが(ハザード比 2.0、 $p=0.08$ )、観察開始直後から生存曲線は非感染群の下方に位置して経過を追うほどその生存率に差が生じていくことが見て取れる。観察期間をより長くすることにより C 型肝炎持続感染が感染症死亡リスクを上げることが証明される可能性が高い。

表 15 から表 18 までは総死亡ならびに死因別死亡に与える可能性のあるリスク要因の死亡に与えるハザード比を一覧で示したが、次からは C 型肝炎感染状況が死亡リスクをどのように上げているのかに着目して、年齢調整ハザード比、古典的危険因子調整ハザード比(多変量解析モデル 1)、古典的危険因子プラス MICS 関連要因調整ハザード比(多変量解析モデル 2)を提示し、C 型肝炎感染が死亡にどの程度影響するのかを検討する。尚、C 型肝炎持続感染は全体解析で有意に肝臓疾患死亡リスクを上げてはいたが、表 17 で提示したように肝不全死亡ならびに肝細胞がん死亡者が少なく、その相対危険度の 95%信頼区間があまりに広がったため、今後の解析では統計的解析に耐えられると考えられる総死亡・循環器疾患死亡・感染症死亡に着目して各死亡に影響する C 型肝炎感染による相対危険度を提示する。

表 19 は、C 型肝炎非感染群と比較し

て感染既往群ならびに持続感染群の総死亡の相対危険度(調整ハザード比)を性別に示したものである。男性では C 型肝炎感染既往ならびに持続感染はともに死亡リスクを上げていた。感染既往群は非感染群と比べ年齢調整・多変量調整に関わらず約 1.7 倍前後死亡リスクが高いことが示された。持続感染は約 1.9 倍死亡リスクを上げていた。尚、男性では MICS 関連因子を調整しても死亡の相対危険度はそれほど変わらなかった。これは、C 型肝炎感染が炎症亢進と栄養不良状態を惹起することで死亡リスクを上げている、という仮説を否定する材料を提供していることを示す。

一方女性では、C 型肝炎感染既往は死亡リスクを上げているとはいえなかったが、持続感染は年齢調整・多変量調整に関わらず有意に死亡リスクを上げていた。C 型肝炎持続感染による死亡リスク上昇は男性に比べて高く、持続感染群は約 3 倍死亡リスクが高かった。女性では MICS 関連要因の調整により相対危険度は 3.5 から 3.1 に低下していた。女性の C 型肝炎持続感染透析患者では、炎症亢進と栄養不良状態が非感染者に比べて顕著であり、MICS 関連項目の調整によりその相対危険度が低下すると考えられた。

表 20 は、C 型肝炎非感染群と比較して感染既往群ならびに持続感染群の循環器疾患死亡の相対危険度を性別に示したものである。男性では C 型肝炎感染既往は循環器疾患死亡リスクを上げてはいなかった。持続感染は男性透析患者の死亡リスクを 1.8 倍程度上げていた

が有意とは言えなかった( $p=0.09$ )。一方女性では、C型肝炎既往は循環器疾患死亡リスクを4.4倍上げていた( $p=0.02$ )。C型肝炎持続感染は、年齢調整ならびに多変量調整ともに女性透析患者の循環器疾患死亡リスクを約4倍上げていた。MICS 関連要因を調整しなければ循環器疾患死亡リスクは5倍高かった。女性では、C型肝炎持続感染に伴う炎症亢進ならびに栄養不良状態も循環器疾患死亡リスクを上げる要因として働いていることが示唆された。

表21はC型肝炎非感染群と比較して感染既往群ならびに持続感染群の感染症死亡の相対危険度を性別に示したものである。男性ではC型肝炎感染既往ならびに持続感染は感染症死亡リスクを上げてはいなかった。女性でもC型肝炎感染既往は感染症死亡リスクに影響していなかったが、C型肝炎持続感染は感染症死亡リスクを3.6倍上げていた( $p=0.04$ )。MICS 関連要因を調整してもハザード比は変わらず、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独立してあげていた。

#### D. 考察

厚生科研費助成を3年間に渡って受けて実施された本研究では、研究助成を受けて最終的にはコホート研究参加者全てのC型肝炎感染状況を把握することができ、また本研究の目的であったC型肝炎感染透析患者の死亡リスクについても、エビデンスとして十分な資料を提供できるところまで研究を進めることができた。考察にあたり、本研究助成によ

って達成できた三つの研究課題について、それぞれで結果の解釈と先行論文の結果を踏まえた考察を行い、最後に3つの研究課題を統合した形での結果の解釈と研究成果の意義についてまとめたい。

#### 1) C型肝炎感染有病率について

本研究の透析患者C型肝炎有病率の検討課題では、特定の病院ベースで収集した透析患者集団を対象としたのではなく、地域内全ての透析患者を対象とし、全患者の81%でC型肝炎感染状況を把握できた点が従来の日本の透析患者疫学研究では全くなかった大きな特徴であり、疫学研究としての強みである。更に吉澤らの提唱したC型肝炎スクリーニング法に則ってC型肝炎感染の既往者と持続感染者の有病率を算出したことも<sup>19)</sup>、従来の日本の透析患者疫学研究には全く報告例がないことであり、資料的価値が高い。更に吉澤らの主導した一般住民でのC型肝炎スクリーニングデータが、たまたま本研究の題材であるカレン研究透析患者コホートと全く同一地域の岩手県を対象地域の一つに行われていたことも僥倖であった<sup>22)</sup>。田中らが指摘するように、日本ではC型肝炎有病率は西日本で高く、東日本で低い<sup>10)</sup>。また一部地域ではC型肝炎感染有病率が限局的に高い地域も存在しており、透析患者のC型肝炎感染の標準化有病比を算出するためには、基準対照集団として日本全体を対象としたサンプルデータではなく、透析患者と全く居住地域を同一とする一般住民のデータが必須であった。

その意味でも本研究の標準化有病比のデータは、理想的な環境にあったといえる。

従来の研究では、透析患者 C 型肝炎抗体陽性の有病率を算出したものが殆どであり、C 型肝炎コア抗原陽性率や C 型肝炎-RNA 定量による C 型肝炎の持続感染有病率についての検討は殆ど行われていない。C 型肝炎感染では、感染後に 30%が自然治癒し、70%が持続感染に移行してキャリアまたは慢性の肝炎を発症し、20-30年の経過の後肝臓の線維化が進行して肝硬変や肝細胞がんを発症する。従って、自然治癒した30%に関しては、肝臓の線維化は進まず、肝硬変も肝細胞がんも発症しないことが判明している。従って、一般人において C 型肝炎感染で重要なことは、C 型肝炎抗体を有することではなく、C 型肝炎の持続感染があるのかどうかであり、C 型肝炎コア抗原や C 型肝炎-RNA テストの検査結果がより重要である<sup>9)</sup>。

一方透析患者の寿命は一般人に比べ非常に短く、透析治療を受けている患者が C 型肝炎に感染して、20年から30年の経過を経て肝硬変や肝細胞がんを発症して死亡する例は少ないことが予想される。なぜなら、C 型肝炎持続感染に起因する肝硬変や肝不全を発症する前に、透析患者は循環器疾患などの別の原因で死亡する確率をはるかに高いことが予想されるからである。従って、透析患者において C 型肝炎に感染することで死亡リスクがあがるかどうかについては、十分に明らかにされているとはいえない。中山らは東京医科歯科大学に関連する

関東の透析施設で治療中の透析患者の中で C 型肝炎抗体検査結果を確認できた16施設 1,470 名の透析患者を対象として C 型肝炎抗体陽性の透析患者の死亡リスクが 1.57 倍高いことを示し、C 型肝炎抗体陽性患者では、非感染者と比較して肝不全死亡が多かったことを報告した。しかし、1.57 倍の死亡リスク上昇が、全て肝臓疾患死亡によって説明できる、とは言っておらず、詳細な死因分析に関しては言及していない<sup>3)</sup>。一方

Kalantar らは、13,664 人の透析患者の中で、1,590 名の C 型肝炎抗体陽性透析患者を確認し、彼らの死亡リスクが非感染者と比較して 1.25 倍死亡リスクが高かったことを報告した<sup>12)</sup>。Kalantar らは、C 型肝炎抗体陽性の透析患者は、C 型肝炎感染により炎症反応が亢進し、栄養状態の不良を来し、malnutrition-inflammation syndrome (MICS) という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上がることを想定している。しかし、彼らの論文では、C 型肝炎抗体陽性の中で持続感染に移行した患者がどの程度いたのか、また、C 型肝炎感染者の炎症反応が非感染者と比較してより亢進していたのかについては言及していない。もし、C 型肝炎感染が炎症を亢進させている可能性があるのであれば、C 型肝炎が治癒してしまった患者ではなく、慢性の持続感染を引き起こしている透析患者に着目して、その死亡率や死因内訳を詳細に検討すべきであろう。また、非感染者と比較する場合には、C 型肝炎抗体保有者ではなく、ウイルスを体内に保有する慢性 C 型肝炎

炎感染者に限定した解析をしなければならぬ。従来の研究では、この点について言及した報告は現時点で一つもない。

C型肝炎有病率の検討課題では、我々は透析治療期間別に有病率を示すことで、興味深い知見を得ることができた。まずC型肝炎抗体陽性率は男女ともに透析治療期間が10年以上の群で非常に高い陽性率を示したのに対し、透析治療期間が10年未満の4群では、治療期間が6ヶ月であろうと治療期間が9年であろうと、男女ともにほぼ同じ有病率を示したことである。C型肝炎抗体測定キットは1992年に第二世代が開発されて一気に普及し、この測定キット開発の普及により輸血や観血的手技に伴う血液媒介感染の可能性は、未然に防ぐことができるようになったため、1992年以降に透析治療を始めた患者では、少なくとも輸血やC型肝炎感染患者からの院内感染の可能性は確実に低下した。透析治療期間が10年以上の患者でC型肝炎抗体有病率が高かったことは、上記の歴史的背景によって説明がつくと考えられる。しかし、透析治療期間が10年未満の透析患者の有病率は、一般住民と比較して格段に高い。更に興味深いことは、透析治療期間が10年未満の患者に限定すると、透析治療期間に関わらず男性では9%、女性では6%がC型肝炎抗体を有していたことである。この事実は、透析患者は院内感染リスクが非常に高い集団であることは間違いはないが、C型肝炎に感染している透析患者の殆どが透析治療を開始する前にC型肝炎に感染

していることを示唆している。また透析治療感染後に新たにC型肝炎に感染した患者は、C型肝炎感染透析患者全体の中では少数であり、先行論文の新規C型肝炎感染罹患率を考慮しても<sup>11)23)</sup>、透析患者の異常に高いC型肝炎有病率は、透析治療開始以前のC型肝炎感染機会の高さを考慮しなければ説明がつかない。

透析患者が透析治療を開始する前にC型肝炎感染に曝されている機会が多いことの原因を考える場合に、幾つかの仮定が想定される。まず一つは、腎不全患者はその腎不全の重症度に関わらずC型肝炎感染有病率が高い可能性が考えられる。実際に腎不全患者を対象とした疫学研究では、腎不全患者のC型肝炎抗体陽性率が高いことを示している<sup>24)</sup>。また逆にC型肝炎感染者では、高率に腎機能障害を有している可能性があることも想定しなければならない。C型肝炎感染では肝臓以外の臓器にも障害をもたらすことが従来から知られており<sup>25)</sup>、C型肝炎感染に関連して起こる性増殖性糸球体腎炎はその代表的な一例である。しかし、C型肝炎関連の膜性増殖性糸球体腎炎は、全体に占める割合は低いとされ、C型肝炎感染者全体に占める腎機能障害者の割合全てを説明するものではない。つまりC型肝炎感染は肝臓病変のみならず、従来知られていること以上に腎障害に関わる頻度が高いため、C型肝炎患者の腎機能障害者が多い可能性を考慮する必要がある。しかし、多数のC型肝炎患者を対象とした腎機能障害の有無の検討や、腎機能障害者の



中で C 型肝炎感染者割合を検討した研究は少なく、その実態は不明である。今後の検討を待たなければならない。

もう一つ仮説として想定しなければならないことは、健康な一般住民やあるいは軽度ないし中等度の腎機能障害(いわゆる慢性腎臓病:CKD)を持った患者は、C 型肝炎に感染した後に末期腎不全に至る可能性がより高いため、末期腎不全患者の C 型肝炎有病率が結果として異常に高くなる可能性である。二つの縦断研究が、C 型肝炎感染によって末期腎不全に至る可能性がよりあがることを示している<sup>26)27)</sup>。この仮説を裏付けるエビデンスは上記二つを除いてないため、現時点では確実な証拠として論ずることは無理がある。しかし、C 型肝炎感染が一般人や CKD 患者の末期腎不全移行率を高めることが事実であれば、C 型肝炎感染予防や C 型肝炎の根治的治療は、C 型肝炎に関連して生じる肝臓疾患の死亡率を低減させるばかりではなく、C 型肝炎に関連して生じる末期腎不全に関わる透析関連の膨大な医療費や、C 型肝炎関連によって生じる末期腎不全関連死亡リスクをも低減させる可能性がある。この分野の疫学研究は日本では全く進んでおらず、早急な解明が待たれる。

一般住民では C 型肝炎感染有病率に差はみられなかったにも関わらず、透析患者では C 型肝炎感染有病率に明らかな性差が認められ、C 型肝炎抗体陽性率と C 型肝炎コア抗原陽性率ともに男性透析患者で女性透析患者より高かった。男性透析患者で C 型肝炎抗体陽性

率が高いことは、女性透析患者と比較して C 型肝炎感染機会が多いことを示唆する。欧米の一般住民を対象とした疫学研究では C 型肝炎感染機会が増える要因として、麻薬などの薬物使用や不衛生な性行為などが上げられているが<sup>28)</sup>、少なくとも日本人透析患者に上記理由は当てはまらないようである。男性透析患者が女性透析患者に比較して、輸血や観血的手技にさらされる機会が多いという報告はなさそうである。男性透析患者が C 型肝炎に感染しやすい未知の要因があるかもしれない。また逆に、末期腎不全には至っていない慢性腎臓病患者の中で、C 型肝炎に感染した男性透析患者がより末期腎不全に移行する確率が高いため、結果として女性に比べ男性透析患者の C 型肝炎有病率が高くなってしまふのかもしれない。あるいは、C 型肝炎に感染した患者の中で、女性に比べ男性のほうがより末期腎不全を発症しやすいのかもしれない。これらの仮説は、代表性が高くかつサンプル数の多い大規模な疫学研究によって明らかにされる必要がある。今後の研究課題である。

C 型肝炎コア抗原陽性率について透析治療期間別に有病率を比較検討した結果判明したことは、透析治療期間が 10 年以上経過した男性透析患者では、C 型肝炎抗体陽性と同様に治療期間が 10 年未満の透析患者の有病率と比較して明らかに高かったが、女性では、透析治療期間が 10 年以上の透析患者の C 型肝炎コア抗原陽性の有病率と治療期間 10 年未満の C 型肝炎コア抗原陽性有病率に差がみられなかったことである。

C型肝炎抗体陽性者に占めるC型肝炎コア抗原陽性者、すなわち抗体陽性者に占める持続感染の割合を治療期間10年以上の患者に限ると、男性では70%、女性では37.5%と大きな違いがみられる。この差を説明する仮説として、男性透析患者は女性に比べC型肝炎感染機会が多いのみならず、C型肝炎の持続感染への移行率も高い可能性が挙げられる。Thomasらは、一般住民において女性では男性に比べ1.58倍C型肝炎の自然治癒率が高いことを示している<sup>29)</sup>。このことは、女性で男性に比べC型肝炎の慢性持続感染有病率が低くなる可能性を示唆する。C型肝炎の持続感染への移行率やC型肝炎感染による肝臓線維化には、常用飲酒習慣や血清HDLCの値が影響する可能性が指摘されており、この研究に参加した透析患者では男性の常用飲酒習慣割合が高かったこと、HDLC値が男性で女性より低かったことから<sup>16)</sup>、C型肝炎の持続感染への移行率に差が出たのかもしれない<sup>28)30)</sup>。またC型肝炎の持続感染への移行は、宿主の免疫応答に大きく依存することが指摘されており、男性では女性に比べてC型肝炎が慢性化する免疫学的特徴があるのかもしれない。C型肝炎の持続感染への移行についても、男女での違いがあるのか、その機序については現時点でまったく解明されておらず、この点についても今後の検討課題である。

女性でC型肝炎持続感染有病率が低かったことの原因として考えておかなければならないことは、女性のC型肝炎持続感染透析患者の予後が非常に不良で

あるため、コホート研究の参加者を募る場合に、死亡率の高い女性持続感染者が登録から漏れる機会が多くなり、結果としてC型肝炎感染既往者が持続感染者と比較して選択的に多く登録された可能性を考慮する必要がある。女性のC型肝炎持続感染者の死亡率についての検討事例はまったく見当たらず、女性のC型肝炎持続感染者の死亡率が高いことによるC型肝炎既往感染者の選択的な登録バイアスの仮説は現時点ではまったく検証不能である。この検討課題については、本研究の縦断研究が一つの回答を用意している。詳細については後述する。

## 2) 横断解析によって明らかとなったC型肝炎感染者の属性

コホート研究登録時のデータを基にC型肝炎非感染者と感染者との属性を比較すると、感染既往ならびに持続感染群に共通した特徴は、非感染群と比較して透析治療を開始してからの期間が平均して13年と非感染群の6.7年に比べ6年以上も長かったことである。C型肝炎感染既往ならびに持続感染者ともにC型肝炎抗体が同定される前に感染した患者が多かったことを示唆しており、C型肝炎の有病率検討の項目でも述べたとおりである。持続感染群で目立った特徴としては、総コレステロール値・LDLコレステロール値が非感染群・感染既往群より低かったこと、血清アルブミン値が他の2群より低かったことである。特にアルブミンに着目すると、非感染群と感染既往群が同じレベルであるのに対し、持続

感染群のみがアルブミンの低値が目立つ。また統計的有意差はなかったものの ( $p=0.11$ ) 持続感染群は他の 2 群と比較して CRP 高値の者が多かった。これらのデータは、C 型肝炎感染既往群では、非感染群と比較して炎症反応亢進も栄養不良状態も見られないのに対し、持続感染群でのみ炎症亢進と栄養不良、即ち MICS がみられることを示唆している。C 型肝炎によって体内の炎症亢進と栄養不良状態がおきていると推測されるならば、感染既往群では当てはまらないことが上記検査結果は示していると思われる。

C 型肝炎が肝臓外病変としての腎障害を来す場合、最も有名なのは膜性増殖型の慢性糸球体腎炎である<sup>25)</sup>。C 型肝炎による慢性糸球体腎炎の頻度は多くはないとされているものの、疫学データは不足しており、実態は不明である。本研究の横断解析結果では、C 型肝炎感染群 (感染既往または持続感染群の両群) で慢性糸球体腎炎患者の割合が高いわけではなかった。逆にみると、慢性糸球体腎炎患者にも糖尿病性腎症患者にも、高血圧性腎硬化症患者にも、同じ程度の割合で C 型肝炎感染者が含まれている、と解釈できる。透析患者では明らかに C 型肝炎の有病率が高く、透析治療に関連しての院内感染によってはその有病率の高さは説明できず、C 型肝炎感染と末期腎不全発症との間に、両者が同時に存在する確率が高くなる、何らかの背景が存在するはずであるが、少なくとも C 型肝炎感染によって慢性糸球体腎炎が過剰に発症して全体の割合に

変化をもたらすほどの寄与をしているわけではない。また登録時の横断解析結果で推測できることは、C 型肝炎感染既往群と持続感染群は非感染群に比べて脳出血の既往者と癌の合併ないし既往者が多かったものの、それ以外の合併症に関して差はみられず、C 型肝炎群 (特に持続感染群) に予後に悪影響を及ぼす属性不良者が極端に多いために C 型肝炎患者の予後が悪かったというわけではなさそうである。但し C 型肝炎感染が予後にどのような影響を及ぼすかを検討するには、古典的危険因子のみならず、合併疾患に関する注意は必須と考えられた。C 型肝炎感染既往群と持続感染群では、脳出血既往とがん合併が同じ程度にみられること、持続感染群でのみアルブミン低値と CRP 高値が観察され、既往群ではアルブミン・CRP とともに非感染群と同じレベルであったこと、が登録横断解析結果で判明したことである。

### 3) C 型肝炎感染が透析患者の予後に及ぼす影響

#### 3)-1 粗死亡率からみた C 型肝炎感染群の特徴

男女一緒に解析すると、非感染の死亡率が 88.7 (/1000 人年) に対し、感染既往群では 123.2、持続感染群では 142.8 であり、持続感染群は非感染群に比べ 1000 人年あたり 54 人が過剰に死亡していることになる。感染既往群の死亡率は、持続感染と非感染群との中間にあたる。死因の内訳を見ると、持続感染群では非感染群と比較して循環器疾患死亡で約 30 人が余計に死亡していることになり、

一方感染既往群では非感染群と比較して循環器疾患死亡率の差はない。また持続感染群では肝不全で死亡する者が多く、肝不全死亡率は非感染群と比較して持続感染群で15(/1000人)高かった。持続感染群の過剰死亡は、この循環器疾患死亡と肝不全死亡の過剰死亡リスクで大半の説明がつく。一方感染既往群では循環器疾患死亡数は多くないものの、感染症死亡率・悪性新生物死亡率・肝不全死亡率(肝細胞がん死亡は含まず)が非感染群と比較してやや高かった。性別に分けて死因別粗死亡率を検討すると、女性のC型肝炎持続感染群の死亡率が突出して高く、非感染群と比較して総死亡率が3倍、循環器疾患死亡率が4倍、感染症死亡率が2.8倍、肝不全死亡で率が約10倍であった。一方女性のC型肝炎感染既往群の死亡率は非感染群と比較して高いわけではなかった。男性の死因別粗死亡率をみると、持続感染群では女性と同様に循環器疾患死亡率と肝不全死亡率が高かった。持続感染群と感染既往群に共通してみられた特徴は、感染症死亡率と悪性新生物死亡率の高さである。登録時横断解析結果で判明したように、この両群では合併疾患として脳出血の既往と悪性新生物を有するものが多かったことから、登録時すでに合併していた疾患によって死亡リスクがあがった可能性は否定できない。

男女に共通してC型肝炎持続感染群で循環器疾患死亡率が高かったが、その内訳を見ると、心筋梗塞死亡率は決して高いわけではなく、循環器疾患死亡リ

スクを上げていた要因は、脳出血死亡と心不全死亡であった。しかし、循環器疾患罹患率をみると、C型肝炎持続感染群では、脳出血罹患率は高かったものの、心不全発症リスクやその他の循環器疾患発症リスクが高かったわけではなかった。つまり、C型肝炎持続感染群では致死性脳出血ならびに致死性の心不全発症率が高かったことが全体の循環器疾患死亡率を高め、更には総死亡率全体を押し上げる大きな要因となっていたことである。

C型肝炎持続感染群の循環器疾患死亡の中でも突出して多かったのが脳出血死亡である。脳出血で死亡した6名の患者プロフィールを示したが、血清脂質値低値・低アルブミン低値・CRP高値が目立った特長であり、極端な血圧高値者はいなかった。C型肝炎持続感染により体内での慢性炎症が亢進して血清脂質値の低下とアルブミンの低下が引き起こされ、これらが、致死性の脳出血発症を起こしやすくする重要な要因となっている可能性が示唆された。かつての日本では脳出血患者が非常に多く、脳出血発症の危険因子として重要視されたのが血圧の高値とともに血清総コレステロールの低値であった<sup>31)</sup>。かつての日本人と同様に現在の日本人透析患者でも血清脂質値の低値を始めとした低栄養状態に関する項目が脳出血発症のリスク要因として重要であると考えられる。

C型肝炎持続感染群で死亡リスクを過剰に上げていたもう一つの要因は肝不全死亡である。また肝細胞がん死亡していた者が1名存在した。持続感染群で

肝不全又は肝細胞がんにより死亡した5名のプロフィールをみて気づくことは、脂質低値やアルブミン低値といった予想されたこと以外に、HCVコア抗原定量値のばらつきである。患者Dのコア抗原定量値は56fmol/Lと低かった。従来からC型肝炎持続感染者において、血清のウイルス量やトランスアミナーゼ活性は肝炎の活動性と肝線維化を全く予見しない、ということは本研究参加者でもいえるようである。

粗死亡率の解析から導き出された結論は、C型肝炎持続感染は、透析患者の循環器疾患罹患率は上げないものの、循環器疾患死亡率と肝不全死亡率をあげることで総死亡率を上げており、女性透析患者でその影響力はより強い。C型肝炎感染既往群では非感染群と比較して、循環器疾患死亡率は全く同じであるが、感染症死亡率・悪性新生物死亡率・肝不全死亡率がやや高く、これらの影響により総死亡率が非感染群に比べやや高くなっている。この結論は患者の背景因子を考慮していないことから、上記結論が統計学的にも確からしさを確保した上で言えるのかを検討する目的で予後に影響すると考えられるリスク要因を考慮した多変量解析結果についての結果を述べ、その解釈ならびに考察を次に述べる。

### 3)-2 交絡要因で調整したC型肝炎感染による死亡リスク上昇についての検討

透析患者の総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に投入して各要因のハザード比を求めたところ、

総死亡リスクを上げていたのは、男性・年齢・糖尿病の存在・血圧の高値・CRPの高値・アルブミンの低値とともにC型肝炎の感染既往とC型肝炎持続感染が挙げられた。多変量解析においてもC型肝炎感染既往と持続感染は透析患者の死亡リスクを独立して上げていた事が明らかとなった。循環器疾患死亡についても同様の解析を行うと、年齢・糖尿病・血圧の低値・CRP高値・アルブミン低値とともにC型肝炎持続感染が挙げられた。C型肝炎感染既往は解析結果を見た限りでは、循環器疾患死亡に全く影響を与えていないようである。肝不全死亡にもC型肝炎持続感染は重要なリスク要因として死亡率を有意に上げていたが、感染既往は影響していなかった。感染症死亡に関しては、C型肝炎持続感染が死亡リスクを上げる可能性がかなり高いという結果(p値=0.08)となったが、やはり感染既往は影響していなかった。多変量解析をしてもC型肝炎持続感染は各死因を押し上げる強いリスク要因であることが判明したが、感染既往に関してはかろうじて総死亡リスクを上げる要因として有意性が確認された。

一般人では肥満、高血圧、脂質高値が循環器疾患発症リスクを上げるのに対し、透析患者では、むしろ、やせ・血圧低値・脂質低値・アルブミン低値・CRP高値が循環器疾患発症リスクや死亡リスクを上げることがKalantarらによって主張されてきた<sup>20)</sup>。実際に透析患者の循環器疾患発症リスクや死亡にはフラミンガム研究で明らかにされた古典的危険因子(脂質高値、高血圧、肥満など)はリス

クとならないばかりか、むしろ寿命を延ばす方向に作用することは多くの研究で提示されてきた所である。そして透析患者の寿命に最も強い影響を与えるリスク要因として、Kalantarらは炎症と栄養不良(MICS)を取り上げており<sup>20)</sup>、事実カレン研究でも、死亡率を最も強く押し上げている要因はアルブミン低値とCRPの高値である。従って、透析患者で予後分析をする際に患者背景を調整する目的で多変量解析をするにあたって、我々は、古典的危険因子と、古典的危険因子プラスMICS関連要因(BMI低値・CRP高値・アルブミン低値・血圧低値)の二つのモデルで多変量調整をするという慎重な立場で多変量解析をすすめた。C型肝炎感染がMICSを介して死亡リスクを上げているとしたら、MICS関連要因による調整によって相対危険度(ハザード比)は低下するであろう、と考えたからである。結果の項目で示したとおり、二つの多変量解析モデルで得られた結果を解釈すると、男性ではMICS関連要因による多変量調整を加えても死亡の相対危険度はそれほど大きく変わらなかったのに対し、女性ではMICS関連要因の調整によって総死亡の相対危険度が0.5、循環器疾患の相対危険度が1.0低下した。女性のC型肝炎持続感染者では、CRP高値やアルブミン低値が死亡リスクを強く足上げており、C型肝炎持続感染そのものの影響のみならず同時に存在するMICSが死亡リスクをあげておりことが示唆された。しかし、男女別々の解析も踏まえてこれらの結果をまとめると、C型肝炎持続感染は、それ自体単独で

死亡リスクを上げていることに間違いはなく、C型肝炎感染によって引き起こされたMICSの影響を除外しても死亡リスクを独立してあげており、特に循環器疾患死亡リスクを上げていることが明らかにされたといえる。

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あげており、男性で1.8倍、女性で3.1倍死亡リスクをあげていた。同様に循環器疾患死亡リスクは男性で1.8倍、女性で3.9倍上げていた。感染症死亡リスクは女性で3.6倍高かったが、男性ではあきらかではなかった。

Fabriziらのメタアナリシスの結果やKalantarらの報告結果と比べて、我々の研究結果は、C型肝炎による透析患者の死亡リスク上昇の相対危険度は高く、特に循環器疾患死亡の相対危険度が明確に示されたことが特徴である。また、C型肝炎持続感染による肝不全死亡リスク上昇も統計的有意性をもって示したことも大きな特徴である。

#### 4) 研究分担者藤岡研究によって明らかになった新知見と、浮き彫りになった問題点と課題

研究分担者藤岡らによって明らかにされた知見を箇条書きにして記すと

- 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。また日本に限らず欧米で行われた透析患者の疫学研究結果を考慮しても、C 型肝炎の持続感染が透析患者の死亡リスクを上げ、しかも死亡リスク上昇に最も大きく寄与しているのが循環器疾患死亡リスクの上昇であることを、統計学的有意性を示した上で明らかにしたのは本報告が世界で最初である。また、C 型肝炎持続感染による過剰死亡が 1000 人年あたり 54 人、循環器疾患の過剰死亡が 31 人存在することを具体的な数値を示したのも本報告が初めてである。

一方研究の限界点も存在する。C 型肝炎有病率調査では、凍結保存された血清を解凍して C 型肝炎コア抗原の定量を行った。吉澤らのスクリーニング手法に完全に則って実施するのであれば、C 型肝炎抗体陽性でなおかつコア抗原陰性者において PCR 法による HCV ウイルスの RNA 定量をしなければならなかった。しかし、凍結検体量の不足により、RNA 定量を行うことができなかった。従って、C 型肝炎感染既往と判断された患者の中には、数少ないながらも持続感染者が含まれていた可能性は否定できない。このことは、感染既往群の死亡率と死亡リスクを上げてしまった可能性はある。しかし、本研究の結果明らかとなった C 型肝炎持続感染の死亡率と死亡リスクの高さ

に関しては、わずかに過小評価している可能性はあっても、RNA 定量をしなかった弱点が誤った結論を導く方向には働いてはいないことは確かである。

本研究の有病率研究で明らかにされた、女性の C 型肝炎持続感染者の割合が男性と比べて低かったことは、女性で C 型肝炎の自然治癒率が高いことに加えて、女性の C 型肝炎持続感染者の死亡率が非常に高いことも影響しているようである。今まで女性の C 型肝炎持続感染者の死亡率が、感染既往者の死亡率と比較して高かったとする報告は見られず、本報告が初めての報告となる。

本研究では目的の項目で触れた課題の幾つかに回答を与えたと言ええる。まず従来存在していなかった地域ベースでの透析患者疫学研究を実施し、選択バイアスが小さい(インフォームドコンセントを実施できなかった、あるいは受容しなかった重症患者が含まれていないバイアスは存在するが)対象集団で正確な有病率を算出できたことである。さらに同じ地域に住む一般住民との比較を通して標準化有病比を算出できたことである。しかし、今回の検討では、有病率の高さや罹患率の高さに影響するリスク要因についての解明をすることはできていない。また、透析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検討できていない。

末期腎不全患者での C 型肝炎感染の

自然歴の把握についての課題には、本研究が大きな成果を挙げることができた。透析患者(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については、従来の研究は十分な回答を用意していなかったが、本研究では、C 型肝炎持続感染者で、特に循環器疾患死亡リスクがあがること、死亡や循環器疾患発症に影響すると考えられる危険因子を調整した多変量解析においても C 型肝炎持続感染が独立して死亡リスクならびに循環器死亡リスクを上げることを証明した。

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。このことに関して、本研究では透析患者と一般住民との横断研究を通して一つの課題に有力な参考資料を提示したといえる。透析患者では治療期間が 10 年未満の者は、透析治療開始から半年以内のものも含めて C 型肝炎抗体陽性者は男性で 9%、女性で 6%とほぼ一定の有病率であったことは、透析患者の C 型肝炎抗体陽性率の高さは、透析導入依然の C 型肝炎感染機会の高さを物語っており、このことは先行論文のエビデンスも合わせて考慮すると、末期腎不全に至る前のハイリスク集団として、腎障害の程度に



関係なく C 型肝炎感染者に注意を払う必要があることである。現在末期腎不全患者のハイリスク集団として、間違いなく糖尿病患者と慢性腎臓病患者が挙げられているが、C 型肝炎感染がこれらのリスク要因と同様に末期腎不全発症リスクを上げているのかどうかを検討する価値はあるといえる。今後の研究課題の一つである。

## E. 結論

本研究事業の研究分担者藤岡は、今回の厚生労働科学研究助成一肝炎等克服研究事業一を受けて、吉澤らの提案した HCV 感染診断のガイドラインに沿って、透析患者の HCV の有病状況を調査し、一般地域住民との比較を通して C 型肝炎持続感染者の標準化有病比を算出した。さらに縦断研究実施に当たり、リスク要因としての C 型肝炎の有病状況を加えた。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。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ohsawa M. Kato K. Itai K. Onoda T. Konda R. Fujioka T. Nakamura M. Okayama A. Cardiovascular Risk Factors in Hemodialysis Patients: Results from Baseline Data of Kaleidoscopic Approaches to Patients with End-stage Renal Disease Study. *J Epidemiol.* 15(3):96-105, 2005

大澤正樹、加藤香廉、藤島洋介、板井一好、丹野高三、近田龍一郎、中村元行、岡山明、小野田敏行、坂田清美、藤岡知昭、KAREN 研究グループ  
岩手県透析患者の悉皆的コホート研究：2年間の追跡調査結果報告 日本循環器病予防学会誌 第42巻第2号 86-96 2007

### 2. 学会発表

○ 第66回日本公衆衛生学会総会 愛媛県民文化会館 Oct. 24-26th 2007  
演題名：C型肝炎感染が成人血液透析患者の予後に与える影響についての検討 大澤正樹、丹野高三、小野田敏行、板井一好、坂田清美、加藤香廉、近田龍一郎、藤岡知昭、阿部弘一、鈴木一幸、中村元行、岡山明

○ American Society of Nephrology 40th Annual Meeting and Scientific Exposition November 1 - November 5, 2007 San Francisco, California, USA  
"Hepatitis C viral infection independently contributes to an increased mortality risk among hemodialysis patients." Masaki Ohsawa, Karen Kato, Kozo Tanno,

Kazuyoshi Itai, Kiyomi Sakata, Ryuichiro Konda, Tomoaki Fujioka, Koichi Abe, Kazuyuki Suzuki, Takashi Akiba  
○2008 Annual Meeting of the American Society of Nephrology November 4 - 9, 2008 Philadelphia, PA "Persistent infection of Hepatitis C virus contributes to an increase in mortality among hemodialysis patients." Yosuke Fujishima, Masaki Ohsawa, Tomoaki Fujioka, Koichi Abe, Kazuyuki Suzuki, Takashi Akiba, Kiyomi Sakata

## H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし。

## 引用文献

1. わが国の慢性透析療法の現況(2006年12月31日現在). 2007, 日本透析医学会統計調査委員会.
2. 秋葉隆ほか 日本の透析施設におけるHCV感染に関する実態調査. 透析会誌, 1994. 27巻: p. 77-82.
3. Nakayama, E., et al., Prognosis of Anti-Hepatitis C Virus Antibody-Positive Patients on Regular Hemodialysis Therapy *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11: p. 1896-1902.
4. Choo, Q., et al., Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989. 244(4902): p. 359-62.
5. Kuo, G., et al., An assay for circulating antibodies to a major

- etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 1989. 244(4902): p. 362-4.
6. 矢野公士ほか 我が国におけるC型肝炎ウイルスの疫学動向－諸外国との比較－. *日本臨床*, 2004. 62増刊7号: p. 241-247.
7. WHO, Global surveillance and control of hepatitis C *J Viral Hepat* 1999. 6: p. 35-47.
8. Seeff, L., Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002. 36(5 Suppl 1): p. S35-46.
9. 田中純子、吉澤浩司 肝炎・肝がん対策. *癌と化学療法*, 2004. 31巻: p. 864-870.
10. 田中純子ほか 我が国における地域別HCV罹患状況とその疫学的特徴. *日本臨床*, 2004. 62増刊7号: p. 253-257.
11. Kumagai, 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*, 2005. 76(4): p. 498-502.
12. Kalantar-Zadeh, K., et al., Hepatitis C Virus and Death Risk in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18: p. 1584-1593.
13. Kalantar-zadeh, K., C. J. Mcallister, and L. Miller, Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20(8): p. 1662-1669.
14. Fabrizi, F., et al., The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat*, 2007. 14(10): p. 697-703.
15. 秋葉隆 平成18年度厚生労働科学研究費補助金肝炎克服研究事業 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 平成18年度 総括・分担研究報告書. 2007, 厚生労働省.
16. Ohsawa, M., et al., Cardiovascular Risk Factors in Hemodialysis Patients: Results from Baseline Data of Kaleidoscopic Approaches to Patients with End-stage Renal Disease Study. *J Epidemiol*, 2005. 15(3): p. 96-105.
17. 大澤正樹ほか 岩手県透析患者の悉皆的コホート研究: 2年間の追跡調査結果報告. *日循予防誌*, 2007. 42: p. 86-96.
18. 秋葉隆 平成18年度厚生労働科学研究費補助金肝炎克服研究事業 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 平成19年度 総括・分担研究報告書. 2008, 厚生労働省.
19. 吉澤浩司 C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究 平成16年度総括・分担研究者報告書. 2005, 厚生労働省: 東京.
20. Kalantar-Zadeh, K., et al.,

- Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*, 2003. 63(3): p. 793-808.
21. Liuzzo, G., et al., The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 1994. 331: p. 417-424.
22. 阿部弘一ほか HCV キャリアを見出すための効率的な検診システム, 平成14年度厚生労働科学研究費補助金肝炎克服緊急対策研究事業(肝炎分野)C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究, 研究代表者 吉澤浩司 2003年 厚生労働省 p. 15-19.
23. Izopet, J., et al., Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study. *J Med Virol*, 2005. 77(1): p. 70-6.
24. Dalrymple, L., et al., Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(4): p. 715-21.
25. El-Serag, H., et al., Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology*, 2002. 36(6): p. 1439-45.
26. Crook, E., et al., Hepatitis C is a predictor of poorer renal survival in diabetic patients. *Diabetes Care*, 2005. 28(9): p. 2187-91.
27. Tsui, J., et al., Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med*, 2007. 167(12): p. 1271-6.
28. Afdhal, N., The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis*, 2004. 24 suppl 2: p. 3-8.
29. Thomas, D., et al., The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*, 2000. 284(4): p. 450-6.
30. Dreux, M., et al., High density lipoprotein inhibits hepatitis C virus-neutralizing antibodies by stimulating cell entry via activation of the scavenger receptor BI. *J Biol Chem*, 2006. 281(27): p. 18285-95.
31. Ueshima, H., et al., Differences in cardiovascular disease risk factors between Japanese in Japan and Japanese-Americans in Hawaii: the INTERLIPID study. *J Hum Hypertens*, 2003. 17(9): p. 631-9.

研究協力者ならびに研究協力機関  
巻末参考資料に別記