

また、末梢血単核球中の NK 細胞 (CD56+) の細胞をフローサイトメリーにて測定し、CD69の発現強度や IFN- γ 其他のサイトカイン産生について検討を加えた。

C. 研究結果

(1)透析施設での HCV 感染者と非感染者の研究期間内の予後に関連する調査

今回予後を確認した 104 症例について、その結果を表 1 に示す。この 104 症例については、3 年間の観察期間中に新たな HCV 感染の発生はみられなかった。

表1 血液透析のHCV感染の有無と予後の比較

HCV感染	N	性別 (男性:女性)	年齢	死亡:生存
有	12	9:3	61.4±19.8	0:12
無	92	60:32	67.5±12.7	13:76*

*不明3名

調査開始時点で HCV 感染を持っていた 12 例は全例生存していた。一方、HCV 非感染の 92 症例では生存が 76 例、死亡が 13 名、転帰不明は 3 名であった。その死因に関しては、尿毒症(透析困難)、心不全(透析困難)、摂食障害による全身衰弱、急性心筋梗塞、致死性不正脈、進行胃癌(多発転移)、脳出血、脳梗塞、冠動脈バイパス術後死亡、右下肢蜂窩織炎、悪性腫瘍(尿管癌)であった。

次に表 2 に合併症の比較を示す。この 104 症例においては、観察期間中に肝発がんの合併は認められなかったが、肝硬変の合併は 2 症例有り、いずれも HCV 感染群であった。今後、この 2 例については肝発がんに対して厳重に監視

する必要があると考えられる。また、循環器疾患の中で心筋症は HCV 感染群、非感染群ともに 2 症例が認められた。その発生率には有意差が認められたことから、HCV 感染との関連において注目されると思われる。その他の循環器疾患、呼吸器疾患、神経疾患、悪性腫瘍などその他の疾患については、今回の調査では有意な差はみられなかった。

表2 HCV感染の有無と合併症の比較

HCV	N	肝疾患		循環器			呼吸器	神経	悪性腫瘍	その他
		肝硬変 ¹	肝細胞癌	左室肥大	心筋症 ²	その他				
有	12	2	0	2	2	3	1	0	0	4
無	92	0	0	22	2	15	0	5	4	30

¹ p<0.005

² p<0.05

(2)透析施設での C 型慢性肝炎に対する治療の効果に関する調査

平成 19 年度調査で質問項目中「まもられていない」と「あまりまもられていない」と回答という項目について、平成 20 年度も引き続き、調査を継続し、動向を検討した。この結果、遵守率が低い 5 項目については平成 19 年度と大きな変化はなく、同様の傾向であった。

C 型慢性肝炎に対する治療については、回答のあった C 型慢性肝炎症例数は 20 施設 256 症例であった。このうち 156 症例(61%)は肝炎に対する治療はなく経過観察のみであり、しかも、トランスミナーゼ値が正常上限の 2 倍以内で経過した症例が 98%に見られたことから、過半数の症例は肝炎の活動性が低く、肝硬変や肝細胞癌への進展が緩徐である可能性が示唆された。

一方、治療は 100 例(39%)に対して行われており、多い順に強力ネオミノファ

ーゲン C (治療例のうち 68%、以下同)、ウルソ他内服 (20%)、インターフェロン治療 (12%) であった。治療効果 (トランスミナーゼ値が正常上限の 2 倍以内) は強力ネオミノファーゲン C で 87%、ウルソ他内服で 75% であった。また、インターフェロン治療では著効であったのが 64% (血清 HCV RNA 消失のウイルス学的有効) であった。これらの治療は、総じて有効例が多い結果であったが、他方で肝発がんが強力ネオミノファーゲン C 群で 1%、ウルソ他内服で 10% に観察されたことは、発がんリスクの高い症例群の洗い出しとこれらの症例に対する発がん抑止を目的とした強力な治療の必要性が考えられる。

表3 透析施設でのC型慢性肝炎治療調査のまとめ

治療	症例数	有効とした回答	肝発がん
C型慢性肝炎 全体	256	174/195 (89%)	3 (1.5%)
経過観察のみ	156	62/63 (98%)	0 (0%)
治療有り	100	56/62 (92%)	3 (3%)
SNMC	68	41/47 (87%)	1 (1%)
UDCAほか	20	8/12 (75%)	2 (10%)
インターフェロン	12	7/11 (64%)	0 (0%)

(3) 血液透析治療中の HCV 感染者の免疫応答の特徴と肝機能障害との関連に関する調査

維持透析中の血清 HCV RNA 陽性例と血清 HCV RNA 陰性例から末梢血単核球を分離して NK 細胞をフローサイトメトリーで検討した。NK 細胞は HCV RNA 陽性例で $17.5 \pm 11.0\%$ (リンパ球分画中比率) に対して、血清 HCV RNA 陰性例で $35.0 \pm 14.0\%$ と HCV 感染例で有意に低い結果であった。そこで

CD56 の発現強度で分類すると、CD56 強発現 NK 細胞は HCV RNA 陽性例 $2.0 \pm 2.8\%$ (リンパ球分画中比率) に対して、血清 HCV RNA 陰性例で $0.7 \pm 0.4\%$ で有意差はないが、CD56 弱発現 NK 細胞は HCV RNA 陽性例で $15.5 \pm 10.8\%$ (リンパ球分画中比率) に対して、血清 HCV RNA 陰性例で $34.3 \pm 14.0\%$ と、CD56 弱発現 NK 細胞が HCV 感染例では少なくなっていることが分った。

また、HCV RNA 陽性例において、NK 細胞と生化学検査 (肝機能検査) 結果を比較すると、抗 CD16 抗体刺激による NK 細胞由来のインターフェロン γ 産生と血清 ALT 値が正の相関 ($p < 0.005$) を示していた。NK 細胞の比率や CD56 発現の強度とは相関は見られなかった。また、単球由来の IL-10 産生は血清 γ GTP 値と負の相関 ($p < 0.005$) を示していたことから、透析症例において免疫抑制性の調節の肝炎の活動性への影響も示唆された。

血清亜鉛濃度は調査対象の全例で正常値下限以下 ($< 65 \mu\text{g}/\text{dl}$)、血清インターフェロン γ 濃度は全例測定感度以下 ($< 0.5 \text{ pg}/\text{ml}$) で、いずれも HCV 感染の有無で統計学的な有意差は見られなかった。

D. 考察

研究期間中の HCV 感染例と非感染例の経過についての集計では、今回の集計は少数例ではあるが、HCV 感染例では予後が悪いという結果ではなかった。HCV 感染例において肝発がんは見られ

なかったが、肝硬変と心筋症の合併率は有意に高く、今後さらに経過を追う必要が有ると考えられた。平成 18 年度に心機能について、HCV 感染例と非感染で比較を行った結果、とくに有意な差は見られなかったが、今回の集計でも心筋症を除き、心疾患の合併に有意差な差は見られなかった。

宮城県内の透析医会の透析施設での C 型慢性肝炎治療についての調査結果により、経過観察(無治療)の症例が全体の 61%であったことから、肝炎活動性が軽微である症例が過半数であることが推察される。また、治療例においてはトランスアミナーゼが正常上限の 2 倍以内で抑えられることを有効と判断すると、75% (ウルソ他内服治療)～87% (強力ネオミノファーゲン C) と効果が高く、インターフェロンによるウイルス学的有効率も 64% と高い結果であった。このことから透析施設での C 型慢性肝炎では治療に反応する症例が多いと考えられる。ただし、経過観察群からは肝発がんはなかったものの、治療症例から肝発がんがあり、発がんリスクの高い症例の拾い上げと発がん抑止のための治療方針の決定などの課題があると思われる。

そこで、透析症例において肝発がんのリスクを検討するために、肝炎の活動性、進行に影響を与える因子の一つとして免疫反応について測定した。NK 細胞の比率が HCV 感染症例では非感染例よりも低く、とくに CD56 弱発現 NK 細胞が少ないのが特徴的であったが、ALT 値や γ GTP 値との比較検討では、NK 細胞の比率や CD56 発現、NK 細胞活

性化マーカーの発現などには有意な相関は見られなかった。しかし、サイトカインの産生を検討すると、NK 細胞由来のインターフェロン γ 産生が血清 ALT 値と正の相関、単球由来と考えられる IL-10 産生が血清 γ GTP と負の相関を有していた。これらの結果は透析治療をうけている C 型慢性肝炎の肝内の炎症性変化を通して肝疾患の進行や肝発がんに関与している可能性があり、今後さらに検討を加えていくことで、高リスク症例の拾い上げに寄与する可能性のあることが考えられる。

E. 結論

平成 20 年度の調査により、以下の点が明らかになった。

今回の集計は少数例で有り、かつ 3 年間の研究期間の集計であるため、HCV 感染例では予後が悪い結果ではなかった。HCV 感染例において肝発がんはなかったが、肝硬変と心筋症の合併率は有意に高く、今後さらに経過を追う必要が有ると考えられた。

宮城県内の透析医会の透析施設での C 型慢性肝炎治療についての調査結果から、経過観察(無治療)の症例が全体の 61%と肝炎活動性が軽微である症例が過半数であり、治療例においても効果が高く、治療に反応する症例が多いと考えられる。ただし、治療症例から肝発がんがあり、発がんリスクの高い症例の拾い上げと発がん抑止のための治療方針の決定などの課題が有ると思われる。

透析症例において NK 細胞の比率が HCV 感染症例では非感染例よりも低く、

とくに CD56 弱発現 NK 細胞が少ないのが特徴的であった。NK 細胞由来のインターフェロン γ 産生が血清 ALT 値と正の相関、単球由来と考えられる IL-10 産生が血清 γ GTP と負の相関を有していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kondo Y, Machida K, Liu HM, Ueno Y, Kobayashi K, Wakita T, Shimosegawa T, Lai MM. Hepatitis C Virus Infection of T Cells Inhibits Proliferation and Enhances Fas-Mediated Apoptosis by Down-Regulating the Expression of CD44 Splicing Variant 6. *J Infect Dis.* 199 726-736 2009
- 2) 椎名正明, 小林光樹, 昆吏規, 小林智夫, 近藤泰輝, 上野義之, 下瀬川徹 C 型慢性肝炎治療中のナチュラルキラー細胞動態についての検討. 東北大学医学部保健学科紀要 18 巻. 印刷中 2009
- 3) 昆 吏規, 椎名 正明, 大高 徹也, 大橋 洋一, 佐藤 孝臣, 佐藤 寿伸, 小林 光樹. 血液透析患者のナチュラルキラー細胞に対する C 型肝炎ウイルス感染の影響について. 東北大学医学部保健学科紀要 18 巻. 印刷中 2009
- 4) Nagasaki F, Ueno Y, Niitsuma H, Inoue J, Kogure T, Fukushima K,

Kobayashi K, Shimosegawa T. Analysis of the entire nucleotide sequence of hepatitis B causing consecutive cases of fatal fulminant hepatitis in Miyagi Prefecture Japan. *J Med Virol.* 80 967-73 2008

- 5) Obara N, Ueno Y, Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, Wakui Y, Kido O, Ninomiya M, Kogure T, Inoue J, Kondo Y, Shiina M, Iwasaki T, Yamamoto T, Shimosegawa T. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol* 2008;43:720-8.
- 6) Kogure T, Ueno Y, Fukushima K, Nagasaki F, Kondo Y, Inoue J, Matsuda Y, Kakazu E, Yamamoto T, Onodera H, Miyazaki Y, Okamoto H, Akahane T, Kobayashi T, Mano Y, Iwasaki T, Ishii M, Shimosegawa T. Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan. *World J Gastroenterol* 2008;14:7225-4230.
- 7) Inoue J, Ueno Y, Kogure T, Nagasaki F, Kimura O, Obara N, Kido O, Nakagome Y, Kakazu E, Matsuda Y, Fukushima K, Segawa H, Nakajima I, Itoyama Y, Takahashi M, Okamoto H, Shimosegawa T. Analysis of the

full-length genome of hepatitis B virus in the serum and cerebrospinal fluid of a patient with acute hepatitis B and transverse myelitis. *J Clin Virol* 2008;41:301-4.

8) Fukushima K, Ueno Y, Inoue J, Wakui Y, Obara N, Kimura O, Kido O, Nakagome Y, Kakazu E, Matsuda Y, Kogure T, Kondo Y, Nagasaki F, Yamagiwa Y, Ashino Y, Shimosegawa T. A case of HIV co-infected with hepatitis B virus precore/core deletion mutant treated by entecavir. *Hepatol Res* 2008;38:842-6.

2. 学会発表

1) Lymphotropic HCV replication suppress the development and proliferation activity of CD4+ cells (Young Investigator Award Presentation)

Yasuteru Kondo, Yoshiyuki Ueno, Eiji Kakazu, Masaaki Shiina, Koju Kobayashi, Keiichi Tamai, Keigo Machida, Jun Inoue, Masashi Ninomiya, Yuta Wakui, Koji Fukushima, Satonori Kon, Michael M.C. Lai, Tooru Shimosegawa
Hepatology International 2009 in press

2) Hepatitis B virus-replication could induce sHSP60 and enhance regulatory T cell activity via toll like receptor 2.

Yasuteru Kondo, Yoshiyuki Ueno, Satonori Kon, Jun Inoue, Masashi Ninomiya, Eiji Kakazu, Masaaki Shiina, Keiichi Tamai, Yuta Wakui, Koju Kobayashi, Koji Fukushima, Takayuki Kogure, Hirofumi Niitsuma, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Tooru Shimosegawa
Hepatology 2008, 48 (suppl);678A (833)

3) Lymphotropic HCV strain can replicate in primary naïve CD4+ cells and suppress the development and proliferation activity.

Yasuteru Kondo, Yoshiyuki Ueno, Koju Kobayashi, Eiji Kakazu, Keigo Machida, Satonori Kon, Masaaki Shiina, Keiichi Tamai, Jun Inoue, Masashi Ninomiya, Yuta Wakui, Koji Fukushima, Takayuki Kogure, Michael M.C. Lai, Tooru Shimosegawa
Hepatology 2008, 48(suppl);784A(1069)

4) 椎名正明, 小林光樹, 近藤泰輝, 涌井祐太, 小原範之, 中込悠, 城戸治, 二宮匡史, 嘉数英二, 井上淳, 小暮高之, 山極洋子, 福島耕治, 新妻宏文, 岩崎隆雄, 上野義之, 下瀬川徹. 免疫賦活検証における培養 HCV 系の有用性. *肝臓* 49 卷 Suppl.2 PageA536 (2008)

5) 近藤泰輝, 上野義之, 小林光樹, 嘉数英二, 椎名正明, 二宮匡史, 涌井祐太, 福島耕治, 小暮高之, 井上淳, 木村修, 城戸治, 中込悠, 小原範之, 下瀬川徹. リンパ指向性 HCV の液性免疫

及び細胞性免疫に与える影響. 肝臓 49 卷 Suppl.1 PageA138 (2008)

6) B 型肝炎ウイルスワクチンの今日的課題 慢性 B 型肝炎に対する治療ワクチン使用の指標についての基礎検討. 肝臓 49 卷 Suppl.1 PageA77(2008)

H. 知的所有権の出願・登録状況
なし

文献

1) 透析医療における標準的な透析操

作と院内感染予防に関するマニュアル改訂版 第2刷. 厚生労働科学研究費補助金 医薬安全総合研究事業「院内感染を防止するための医療用具及び院内環境の管理及び運用に関する研究」主任研究者 山口恵三 東邦医科大学 微生物学 分担研究「透析に関する院内感染対策」 分担研究者 秋葉 隆 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター

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

透析患者における HCV 抗体の新規陽性者発症率に関する研究

分担研究者 中井 滋 藤田保健衛生大学短期大学
専攻科（臨床工学技術専攻）准教授

研究要旨

2007 年末の日本透析医学会統計調査データベースを用いて、2006 年末から 2007 年末までの 1 年間のわが国の透析人口における HCV 抗体新規陽性化率（HCV 陽性化率）を算定した。2007 年 1 年間の HCV 陽性化率は 1.04%（122,377 人中、1,275 人が陽性化）であった。今回と同様の手法を用いて過去に算出された 2001 年 1 年間の HCV 陽性化率は 2.1% であり（文献 1）、わが国の透析人口における HCV 陽性化率は、この 6 年間にほぼ半減していることが明らかとなった。また、HCV 陽性化には、20 年以上の透析歴や不良な栄養状態などが影響を与えている可能性が示唆された。

A. 研究目的

過去に日本透析医学会は 2001 年末調査データを用いて 2000 年末から 2001 年末にかけての 1 年間の C 型肝炎ウイルス抗体（HCV）陽性化率を算定し、報告している（文献 1）。この際に報告された 1 年間の HCV 陽性化率は 2.1% であった。この報告と前後して、1999 年に「透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル（初版）」、2004 年に「透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル（改訂版）」が発表された（文献 2, 3）。しかし、これらの対策がわが国の透析患者の HCV 感染の新規発症抑制に対して実際に効果をあげたのか否かについては検証されていない。

この研究では、第一に、2007 年 1 年間の HCV 陽性化率が、その 6 年前の 2001 年 1 年間の HCV 陽性化より減少しているのか否かを検証した。第二に、血液透析患者の HCV 陽性化に関連する因子を明らかにした。

B. 研究方法

▼研究 1. HCV 陽性化率に関する集計

日本透析医学会の患者調査データベースに登録されている患者の中で、2006 年末に慢性血液浄化療法を施行されており、且つ 2006 年末の HCV 抗体が「陰性」と回答されていた

患者の中から、2007 年末の HCV 抗体が「陰性」あるいは「陽性」と回答され、且つ以下に記す除外条件に該当しなかった 122,377 人を、HCV 陽性化予後に関する解析の対象とした（治療方法による限定は行っていない）。

対象除外条件

- 当該患者が所属する施設の 2006 年末施設調査において当該施設の総患者数・医師数・看護師数・臨床工学技士数の記載に不備のあった患者
 - 個々の患者調査において 2006 年末の性別・年齢・透析歴・原疾患の記載に不備があった患者
 - 2006 年末の HCV 抗体が「陽性」「陰性」以外の回答であった患者
 - 2007 年末までに死亡した患者、治療方法を変更した患者、施設を移動した患者
 - 2007 年末の HCV 抗体が「陽性」「陰性」以外の回答であった患者
- なお、HCV-RNA については考慮していない。

解析対象患者の背景については、各種背景要因毎に HCV 抗体予後を集計した表 1 以降を参照されたい。

HCV 陽性化率は以下の計算式を用いて算定した。

HCV 陽性化率 (%) = (2006 年末に HCV 抗体が陰性で、且つ 2007 年末の HCV 抗体が陽性であった患者数) ÷ (2006 年末 HCV 抗体陰性患者数) × 100

▼研究 2. 血液透析患者の HCV 陽性化関連要因に関する解析

研究 1 の対象患者の中から、2006 年末に週 3 回の施設血液透析を施行されていた患者 107,693 人のみを抽出し、これらの患者を対象として各種検査データや透析量に関連する指標と HCV 抗体予後との関連をロジスティック回帰分析 (文献 4) を用いて解析した。予後追跡 end point は「2007 年末における HCV 抗体陽性化」とした。全ての要因の解析において、性別、年齢、透析歴、原疾患 (慢性糸球体腎炎・糖尿病腎症・その他) を基礎的な補正要因として解析モデルに組み入れた。Kt/V と標準化蛋白異化率 (nPCR) の算定には、新里らの方法を用いた (文献 5)。なお、透析前血清クレアチニン濃度と nPCR に関する解析では、残存腎機能の影響を避けるために 2006 年末時点での透析歴が 2 年以上であった患者のみを対象とした。

C. 研究結果

▼研究 1. HCV 陽性化率に関する集計

今回の解析対象患者全体での HCV 陽性化率は 1.04% (122,377 人中、1,275 人が陽性化) であった。

施設種別と HCV 陽性化率では、公立病院と私立診療所の HCV 陽性化率は患者全体の HCV 陽性化率よりも低い値を示し、他の種別の施設に属する患者の HCV 陽性化率は対象患者全体の HCV 陽性化率よりも高い値を示した (表 1)。治療方法では、施設血液透析患者の HCV 陽性化率は 1.02% であり、対象患者全体の値 (1.04%) とほぼ同等である (表 2)。性別では、男性の HCV 陽性化率は、女性の値よりも高い (表 3)。糖尿病性腎症を原疾患とする患者の HCV 陽性化率は、他の原疾患の患者に比べて高い (表 4)。年齢では、若年者ほど HCV 陽性化率が低く、60 歳以上の高齢者で HCV 陽性化率は高い傾向である (表 5)。透析歴では、透析歴が 5 年から 20 年の患者群で最も HCV 陽性化率は低い (表 6)。

表1. 施設種別とHCV抗体予後(対象患者全体に関する集計)

HCV抗体の推移		施設種別							合計
2006年末 → 2007年末		大学	公立病院	社会保険	厚生連	私立総合病院	私立病院	私立診療所	
2006年末 HCV抗体	陰性(-) → 陰性(-)…a (行方向%)	656 (0.5)	11,148 (9.2)	1,680 (1.4)	3,948 (3.3)	2,973 (2.5)	36,369 (30.0)	64,328 (53.1)	121,102 (100.0)
	陰性(-) → 陽性(+)…b (行方向%)	14 (1.1)	111 (0.7)	21 (1.6)	56 (4.4)	41 (3.2)	431 (33.8)	601 (47.1)	1,275 (100.0)
陰性者	2006年末 陰性(-)者 小計…c (行方向%)	670 (0.5)	11,259 (9.2)	1,701 (1.4)	4,004 (3.3)	3,014 (2.5)	36,800 (30.1)	64,929 (53.1)	122,377 (100.0)
HCV抗体陽性化率 (%) = [b ÷ (a+c)] × 100		2.09	0.99	1.23	1.40	1.36	1.17	0.93	1.04

表2. 治療方法とHCV抗体予後(対象患者全体に関する集計)

HCV抗体の推移		治療方法						合計
2006年末 → 2007年末		施設血液透析	血液透析濾過	血液濾過	血液吸着透析	在宅血液透析	CAPD	
2006年末 HCV抗体	陰性(-) → 陰性(-)…a (行方向%)	112,575 (93.0)	5,714 (4.7)	45 (0.0)	308 (0.3)	80 (0.1)	2,380 (2.0)	121,102 (100.0)
	陰性(-) → 陽性(+)…b (行方向%)	1,157 (90.7)	83 (6.5)	2 (0.2)	7 (0.5)	1 (0.1)	25 (2.0)	1,275 (100.0)
陰性者	2006年末 陰性(-)者 小計…c (行方向%)	113,732 (92.9)	5,797 (4.7)	47 (0.0)	315 (0.3)	81 (0.1)	2,405 (2.0)	122,377 (100.0)
HCV抗体陽性化率 (%) = [b ÷ (a+c)] × 100		1.02	1.43	4.26	2.22	1.23	1.04	1.04

表3. 性別とHCV抗体予後(対象患者全体に関する集計)

HCV抗体の推移 2006年末 → 2007年末		性別		
		男性	女性	合計
2006年末 HCV抗体	陰性(-) → 陰性(-)…a (行方向%)	73,397 (60.6)	47,705 (39.4)	121,102 (100.0)
	陰性(-) → 陽性(+)…b (行方向%)	846 (66.4)	429 (33.6)	1,275 (100.0)
陰性者	2006年末 陰性(-)者 小計…c (行方向%)	74,243 (60.7)	48,134 (39.3)	122,377 (100.0)
HCV抗体陽性化率(%) = [b ÷ (a+c)] × 100		1.14	0.89	1.04

表4. 原疾患とHCV抗体予後(対象患者全体に関する集計)

HCV抗体の推移 2006年末 → 2007年末		原疾患			合計
		慢性 糸球体腎炎	糖尿病性腎症	その他	
2006年末 HCV抗体	陰性(-) → 陰性(-)…a (行方向%)	51,926 (42.9)	38,066 (31.4)	31,110 (25.7)	121,102 (100.0)
	陰性(-) → 陽性(+)…b (行方向%)	507 (39.8)	491 (38.5)	277 (21.7)	1,275 (100.0)
陰性者	2006年末 陰性(-)者 小計…c (行方向%)	52,433 (42.8)	38,557 (31.5)	31,387 (25.6)	122,377 (100.0)
HCV抗体陽性化率(%) = [b ÷ (a+c)] × 100		0.97	1.27	0.88	1.04

表5. 年齢とHCV抗体予後(対象患者全体に関する集計)

HCV抗体の推移 2006年末 → 2007年末		年齢(歳)					合計	平均	標準偏差
		30未満	30~	45~	60~	75~			
2006年末 HCV抗体	陰性(-) → 陰性(-)…a (行方向%)	929 (0.8)	8,867 (7.3)	34,984 (28.9)	51,815 (42.8)	24,507 (20.2)	121,102 (100.0)	63.51	12.70
	陰性(-) → 陽性(+)…b (行方向%)	2 (0.2)	55 (4.3)	302 (23.7)	631 (49.5)	285 (22.4)	1,275 (100.0)	65.81	11.04
陰性者	2006年末 陰性(-)者 小計…c (行方向%)	931 (0.8)	8,922 (7.3)	35,286 (28.8)	52,446 (42.9)	24,792 (20.3)	122,377 (100.0)	63.54	12.68
HCV抗体陽性化率(%) = [b ÷ (a+c)] × 100		0.21	0.62	0.86	1.20	1.15	1.04		

表6. 透析歴とHCV抗体予後(対象患者全体に関する集計)

HCV抗体の推移 2006年末 → 2007年末		透析歴(年)								合計	平均	標準偏差
		2未満	2~	5~	10~	15~	20~	25~	30~			
2006年末 HCV抗体	陰性(-) → 陰性(-)…a (行方向%)	27,933 (23.1)	32,617 (26.9)	31,371 (25.9)	15,562 (12.9)	7,666 (6.3)	3,710 (3.1)	1,755 (1.4)	468 (0.4)	121,102 (100.0)	6.37	6.20
	陰性(-) → 陽性(+)…b (行方向%)	307 (24.1)	332 (26.0)	271 (21.3)	133 (10.4)	64 (5.0)	78 (6.1)	63 (4.9)	27 (2.1)	1,275 (100.0)	7.69	8.31
陰性者	2006年末 陰性(-)者 小計…c (行方向%)	28,240 (23.1)	32,949 (26.9)	31,642 (25.9)	15,715 (12.8)	7,730 (6.3)	3,788 (3.1)	1,818 (1.5)	495 (0.4)	122,377 (100.0)	6.39	6.23
HCV抗体陽性化率(%) = [b ÷ (a+c)] × 100		1.09	1.01	0.86	0.85	0.83	2.06	3.47	5.45	1.04		

▼研究2. 血液透析患者のHCV陽性化関連要因に関する解析

基礎的な要因では、男性、60歳以上、透析歴20年以上、糖尿病、が、HCV抗体陽性化の有意な関連要因である(表7)。透析後体重では、60kg以上でHCV抗体陽性化リスクが有意に低い(表8)。透析前血清クレアチニン濃度では、9mg/dl未満で有意にリスクが高く、逆に15-18mg/dlではリスクが低い(表9)。

血清アルブミン濃度では、値が低いほどリスクが高い(表10)。血清総コレステロール濃度でも、140mg/dl未満の低い値でリスクが高い(表11)。BMIも20kg/m²未満でリスクが高い(表12)。しかし、蛋白摂取量の指標であるnPCRには有意な関係を認めない(表13)。透析量の指標であるKt/V(表14)や透析時間(表15)にも、あまり強い関係を認めない。

表7. 基礎的な要因のHCV陽性化リスク
(2006年末HCV抗体陰性の週3回血液透析患者; 透析歴全て)

危険因子	相対危険度 (95%信頼区間)	p 値
性別		
男性	1.000 (対照)	対照
女性	0.779 (0.693 ~ 0.876)	<.0001
年齢		
30歳未満	0.567 (0.201 ~ 1.599)	0.2831
30 ≤ < 45	0.756 (0.565 ~ 1.010)	0.0588
45 ≤ < 60	1.000 (対照)	対照
60 ≤ < 75	1.271 (1.113 ~ 1.451)	0.0004
75歳以上	1.319 (1.114 ~ 1.561)	0.0013
透析歴(年)		
0 ~	1.042 (0.879 ~ 1.235)	0.6374
2 ~	1.007 (0.856 ~ 1.185)	0.9284
5 ~	1.000 (対照)	対照
10 ~	0.945 (0.763 ~ 1.172)	0.6084
15 ~	0.928 (0.690 ~ 1.248)	0.6190
20 ~	2.785 (2.129 ~ 3.644)	<.0001
25 ~	10.33 (8.151 ~ 13.10)	<.0001
30 ~	53.61 (40.84 ~ 70.36)	<.0001
導入原疾患		
慢性糸球体腎炎	1.000 (対照)	対照
糖尿病	1.399 (1.213 ~ 1.613)	<.0001
その他	0.989 (0.850 ~ 1.150)	0.8834

表8. 透析後体重とHCV抗体陽性化リスク
(2006年末HCV抗体陰性の週3回血液透析患者; 透析歴全て)

透析後体重(kg)	相対危険度 (95%信頼区間)	p 値
< 30	1.908 (0.853 ~ 4.267)	0.1156
30 ≤ < 40	1.101 (0.872 ~ 1.389)	0.4199
40 ≤ < 50	1.077 (0.934 ~ 1.242)	0.3044
50 ≤ < 60	1.000 (対照)	対照
60 ≤ < 70	0.847 (0.719 ~ 0.998)	0.0472
70 ≤ < 80	0.741 (0.558 ~ 0.984)	0.0384
80 ≤	0.564 (0.330 ~ 0.963)	0.0360

表9. 透析前血清クレアチニン濃度とHCV抗体陽性化リスク
(2006年末HCV抗体陰性の週3回施設血液透析患者; 透析歴2年以上)

透析前血清尿素窒素濃度 (mg/dl)	相対危険度 (95%信頼区間)	p 値
< 6	1.586 (1.060 ~ 2.372)	0.0249
6 ≤ < 9	1.517 (1.241 ~ 1.854)	<.0001
9 ≤ < 12	1.159 (0.987 ~ 1.360)	0.0712
12 ≤ < 15	1.000 (対照)	対照
15 ≤ < 18	0.745 (0.546 ~ 1.017)	0.0638
18 ≤	0.723 (0.279 ~ 1.878)	0.5061

表10. 血清アルブミン濃度とHCV抗体陽性化リスク
(2006年末HCV抗体陰性の週3回施設血液透析患者; 透析歴全て)

血清アルブミン濃度 (g/dl)	相対危険度 (95%信頼区間)	p 値
< 3.0	1.858 (1.393 ~ 2.478)	<.0001
3.0 ≤ < 3.5	1.326 (1.138 ~ 1.546)	0.0003
3.5 ≤ < 4.0	1.000 (対照)	対照
4.0 ≤ < 4.5	0.801 (0.696 ~ 0.921)	0.0019
4.5 ≤	0.692 (0.467 ~ 1.026)	0.0669

表11. 血清総コレステロール濃度とHCV抗体陽性化リスク
(2006年末HCV抗体陰性の週3回施設血液透析患者; 透析歴全て)

透析前血清コレステロール濃度 (mg/dl)	相対危険度 (95%信頼区間)	p 値
< 100	3.051 (2.372 ~ 3.925)	<.0001
100 ≤ < 140	1.431 (1.179 ~ 1.736)	0.0003
140 ≤ < 160	1.008 (0.819 ~ 1.239)	0.9432
160 ≤ < 180	0.835 (0.670 ~ 1.042)	0.1112
180 ≤ < 200	1.000 (対照)	対照
200 ≤ < 220	0.756 (0.552 ~ 1.037)	0.0829
220 ≤ < 240	0.727 (0.464 ~ 1.137)	0.1618
240 ≤ < 260	0.574 (0.280 ~ 1.176)	0.1292
260 ≤	0.891 (0.411 ~ 1.930)	0.7694

表12. Body Mass Index とHCV抗体陽性化リスク
(2006年末HCV抗体陰性の週3回施設血液透析患者; 透析歴全て)

Body Mass Index (kg/m ²)	相対危険度 (95%信頼区間)	p 値
< 16	0.850 (0.596 ~ 1.211)	0.3684
16 ≤ < 18	1.029 (0.845 ~ 1.254)	0.7764
18 ≤ < 20	1.000 (対照)	対照
20 ≤ < 22	0.774 (0.653 ~ 0.918)	0.0032
22 ≤ < 24	0.751 (0.621 ~ 0.909)	0.0032
24 ≤ < 26	0.724 (0.568 ~ 0.922)	0.0088
26 ≤	0.651 (0.489 ~ 0.866)	0.0033

表13. 蛋白異化率 (nPCR) とHCV抗体陽性化リスク
(2006年末HCV抗体陰性の週3回施設血液透析患者; 透析歴2年以上)

蛋白異化率 (g/kg/day)	相対危険度 (95%信頼区間)	p 値
< 0.5	0.601 (0.183 ~ 1.972)	0.4012
0.5 ≤ < 0.7	1.210 (0.921 ~ 1.590)	0.1719
0.7 ≤ < 0.9	1.019 (0.828 ~ 1.253)	0.8610
0.9 ≤ < 1.1	0.994 (0.812 ~ 1.218)	0.9565
1.1 ≤ < 1.3	1.000 (対照)	対照
1.3 ≤ < 1.5	0.934 (0.584 ~ 1.494)	0.7743
1.5 ≤ < 1.7	1.547 (0.562 ~ 4.258)	0.3980
1.7 ≤	1.625 (0.296 ~ 8.936)	0.5765

表 14. Kt/V for urea とHCV抗体陽性化リスク
(2006年末HCV抗体陰性の週3回施設血液透析患者; 透析歴全て)

Kt/V for urea		相対危険度 (95%信頼区間)	p 値
<	0.8	1.207 (0.803 ~ 1.814)	0.3654
0.8	≦ <	1.130 (0.866 ~ 1.474)	0.3676
1.0	≦ <	1.000 (対照)	対照
1.2	≦ <	1.168 (0.980 ~ 1.393)	0.0832
1.4	≦ <	1.162 (0.963 ~ 1.401)	0.1174
1.6	≦ <	0.930 (0.733 ~ 1.179)	0.5490
1.8	≦	1.366 (1.051 ~ 1.774)	0.0195

表 15. 透析時間とHCV抗体陽性化リスク
(2006年末HCV抗体陰性の週3回施設血液透析患者; 透析歴全て)

透析時間(時間)		相対危険度 (95%信頼区間)	p 値
<	3.5	1.053 (0.881 ~ 1.260)	0.5701
3.5	≦ <	1.101 (0.916 ~ 1.323)	0.3071
4.0	≦ <	1.000 (対照)	対照
4.5	≦ <	0.812 (0.636 ~ 1.037)	0.0947
5.0	≦	0.801 (0.620 ~ 1.035)	0.0901

D. 考察

▼研究 1. HCV 陽性化率に関する集計

今回の解析対象患者全体での HCV 陽性化率は 1.04%であった。6年前の 2001 年 1 年間の HCV 陽性化率は 2.1%であり(文献 1)、わが国の透析患者における HCV 陽性化率はこの 6 年間にほぼ半減していることが今回の解析で明らかになった。

施設種別との関係では、公立病院と私立診療所で HCV 陽性化率は低く、病院で高い値を示した。これは前回解析(文献 1)とほぼ同様である。今回示されたように、HCV 陽性化と低栄養は密接に関係している。基幹病院には入院患者の割合が多く、入院の原因となった合併症のために栄養状態の良くない患者が多いと考えられ、このことが病院で管理されている患者の高い HCV 陽性化率に影響した可能性がある。

治療方法に関しては、血液濾過と血液吸着透析の集計対象患者数は他の治療方法に比べて極めて少なく、これらの治療方法に関する値の解釈には慎重を要する。血液透析濾過患者の HCV 陽性化率は 1.43%であり、対象患者全体の値よりもやや高い。この理由は不明である。

男性、糖尿病性腎症、そして 60 歳以上の高齢者で HCV 陽性化率が高いのは、前回解析(文献 1)と同様である。透析歴では、透析歴が 5 年から 20 年の患者群で最も HCV 陽性化率は

低く、透析歴 20 年以上では、不連続的に HCV 陽性化率が增大する。興味深いのは、前回解析においても透析歴が 15 年以上になると不連続的に HCV 陽性化率が增大していることである。前回解析から今回解析までに 6 年が経過しているため、前回解析での透析歴 15 年以上に該当する患者群は、今回解析の透析歴 20 年以上の患者群にほぼ相当する。前回及び今回の解析で認められた透析歴と HCV 陽性化率に関する所見は、HCV 抗体検査や rHuEPO が臨床応用される以前に透析療法に導入された患者における C 型肝炎抗体陽性者の新規発生が、20 年を経過した現在においても未だ継続している可能性を示唆している。

▼研究 2. 血液透析患者の HCV 陽性化関連要因に関する解析

性、年齢、原疾患、透析歴など基礎的な要因と HCV 陽性化予後との関係は、解析 1 で認められた結果と同様である。体重、血清アルブミン濃度、透析前血清クレアチニン濃度、血清総コレステロール濃度、そして BMI など、栄養状態に関連した指標については、そのいずれもが「栄養状態が悪い」と解釈できる群で HCV 陽性化リスクは高かった。これは、患者の栄養状態が HCV の発症と関連することを示唆している。Kt/V や透析時間など、透析処方に関連した指標との間には強い関係を認めなかった。

E. 結論

今回の調査解析により、わが国の透析人口におけるC型肝炎の新規発生は、この6年間に大きく抑制されたことが明らかとなった。また、HCV陽性化には、患者の不良な栄養状態が関連している可能性が示唆された。透析患者のC型肝炎は、それ自体が肝硬変や肝細胞癌のリスクとなることに加えて、腎性貧血治療における鉄剤使用を妨げる要因ともなり、透析患者の予後に大きな影響を与えていると考えられる。今後の更なる病態解明と感染予防が望まれる。

G. 研究発表

第54回日本透析医学会学術集会において発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

■参考文献

1. (2000年のHCV陽性化率に関する報告・・・研究班報告?)
2. 秋葉隆: 透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル. 厚生省厚生科学特別研究事業, 東京, 1999.
3. 秋葉隆: 透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル (改訂版). 厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 (医薬安全総合研究事業), 東京, 2004.
4. SAS Institute Inc., The Logist Procedure, In: SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Volume 2. Cary, NC: SAS Institute Inc: 1071-1126, 1989
5. Shinzato T, Nakai S, Fujita Y, Takai I, Morita H, Nakane K, Maeda K: Determination of Kt/V and protein catabolic rate using pre- and postdialysis blood urea nitrogen concentrations. Nephron 67(3): 280-290, 1994