

表1 KAREN研究腎不全原因疾患診断基準ならびに合併疾患、新規発症疾患診断基準

腎不全原因疾患診断基準	心筋梗塞症
慢性糸球体腎炎	1 心電図で最低二つの誘導で異常Q波の出現 2 心筋逸脱酵素の2倍以上の上昇 3 30分以上持続する胸痛 上記の1～3のうちいずれか2項目を含むもので、循環器専門医師の診断をうけているものを心筋梗塞の既往ありとする。
1 血尿 2 蛋白尿(2+, 3+) 3 長期にわたる腎機能低下 上記臨床症状1～3を満たすもの、または腎生検診断されたものを慢性糸球体腎炎と定義する。	脳卒中
糖尿病性腎症	1 突然生じた神経症状(巣症状)が医師により確認され、24時間以上持続 2 神経症状が脳血管疾患以外の病気であることが否定されている 3 CTまたはMRIによる脳梗塞巣または脳出血巣の確認 上記の1、2の両者を同時にみたすもの、または3があるものを脳卒中と診断する。
1 糖尿病と診断されている 2 蛋白尿(300mg/日以上)・浮腫・高血圧・腎機能低下(一つ以上) 上記の1と2を満たすもの、あるいは腎生検診断されたものを糖尿病性腎症と定義する。	閉塞性動脈硬化症
腎硬化症	1 血管バイパス手術、血管形成術の存在 2 Ankle-arm systolic ratio $\leq$ 0.8 3 間歇性跛行・大腿部痛 上記の1～3のうちいずれか1項目を含むものを閉塞性動脈硬化症と診断する。
1 蛋白尿(±, +) 2 高血圧 3 長期にわたる腎機能低下 上記1～3を満たすもの、または腎生検診断されたものを腎硬化症と定義する。	糖尿病
多発性嚢胞腎	1 糖尿病治療中である 2 随時血糖 $\geq$ 200mg/dl 3 HbA1c $\geq$ 6.5%以上 上記の1～3のうちいずれか1項目を含むものを糖尿病と診断する。
腹部US・CTにて両側に多発性嚢胞を認めるものを多発性嚢胞腎と定義する。	高血圧
膠原病に起因する腎炎	1 高血圧治療中である 2 収縮期血圧 $\geq$ 140mmHg以上 3 拡張期血圧 $\geq$ 90mmHg以上 上記の1～3のうちいずれか1項目を含むものを高血圧と診断する。
膠原病と診断された上で腎機能低下を認め、かつ腎生検診断されたものと定義する。	脂質異常
その他	1 高脂血症治療中である 2 高コレステロール血症 $\geq$ 220mg/dl 3 高LDL-コレステロール血症 $\geq$ 140mg/dl 4 低HDL-コレステロール血症 $<$ 40mg/dl 5 高トリグリセライド血症 $\geq$ 150mg/dl 上記の1～5のうちいずれか1項目を含むものを脂質異常と診断する。
合併疾患、新規発症疾患診断基準	
心不全	
1 肺水腫または胸水貯留(心機能障害の有無、uremic lungかどうかは問はず)を持って所見ありとする。 2 その他の心不全徴候に関しては、心不全に影響を及ぼす左室機能障害または弁膜症の存在の確認を必要とする。 心エコー図による左駆出率50%未満、大動脈弁または僧帽弁の狭窄または逆流が中等度以上をもって心機能異常ありとする。	

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。C型肝炎抗体陰性者を非感染群、C型肝炎抗体陽性かつC型肝炎コア抗原陰性者をC型肝炎感染既往群、C型肝炎コア抗原陽性者をC型肝炎持続感染群と分類した。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、body mass index (BMI)、血清アルブミン値、血清高感度CRP値、HBsAg

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。尚、BMIの算出にあたり、体重はdry weightを用いた。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 $\chi^2$ 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止めた者、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、1,000人年あたりの粗死亡率と循環器疾患罹患率を算出した。性別・原疾患別の死亡率の比較には、 Kaplan-Meierの生存分析を用いて、ログランク法による有意差検定を行った。

Cox比例ハザードモデルを用いて各危険因子の総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、年齢とBMIを説明変数に用いた。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て、血圧低値と血圧高値をそれぞれ説明変数とした。脂質異常は、血清総コレステロール値が220mg/dL以上、またはHDLコレステロール値が40mg/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。血清アルブミンは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値は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。

Cox回帰分析を用いて年齢調整ハザード比、次いで多変量調整モデル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求めてC型肝炎非感染群を基準とした感染既往群ならびに持続感染群の死亡の相対危険度を算出した。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・高血圧・肥満・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、血圧低値、CRP高値、アルブミン低値）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-Zadehらの仮説が100%真実であれば<sup>9)~11)</sup>、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消失することが予想されるため、二つのモデルを用いてC型肝炎感染の死亡の相対危険度とその有意性を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、調査表を用いて行い、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、吉澤研究班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。

岩手県透析患者のC型肝炎感染の状況調査-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<sup>12)</sup>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

表2 一般地域住民と透析患者の性・年齢別のC型肝炎抗体陽性率

年齢階級	一般地域住民		透析患者	
	Total No.	HCV抗体陽性 (%)	Total No.	HCV抗体陽性 (%)
<b>男性</b>				
20-39	36	0 (0.0%)	52	4 (7.7%)
40-49	890	16 (1.8%)	96	13 (13.5%)
50-59	1564	14 (0.9%)	191	38 (19.9%)
60-69	3001	43 (1.4%)	233	27 (11.6%)
≥70	2159	50 (2.3%)	207	15 (7.2%)
総数	7650	123 (1.6%)	779	97 (12.5%)
<b>女性</b>				
20-39	62	0 (0.0%)	22	0 (0.0%)
40-49	2662	22 (0.8%)	55	5 (9.1%)
50-59	3980	40 (1.0%)	121	5 (4.1%)
60-69	4927	87 (1.8%)	116	1 (0.9%)
≥70	3193	82 (2.6%)	121	11 (9.1%)
総数	14824	231 (1.6%)	435	37 (8.5%)

表3 一般地域住民と透析患者の性・年齢別のC型肝炎抗原陽性率

年齢階級	一般地域住民		透析患者	
	Total No.	HCV抗原陽性 (%)	Total No.	HCV抗原陽性 (%)
<b>男性</b>				
20-39	36	0 (0.0%)	52	3 (5.8%)
40-49	890	8 (0.9%)	96	8 (8.3%)
50-59	1564	5 (0.3%)	191	32 (16.8%)
60-69	3001	16 (0.5%)	233	12 (5.2%)
≥70	2159	21 (1.0%)	207	6 (2.9%)
総数	7650	50 (0.7%)	779	61 (7.8%)
<b>女性</b>				
20-39	62	0 (0.0%)	22	0 (0.0%)
40-49	2662	5 (0.2%)	55	2 (3.6%)
50-59	3980	5 (0.1%)	121	5 (4.1%)
60-69	4927	28 (0.6%)	116	4 (3.4%)
≥70	3193	30 (0.9%)	121	7 (5.8%)
総数	14824	68 (0.5%)	435	18 (4.1%)

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<sup>5)</sup>。

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

表4 透析治療期間別に見たC型肝炎抗体・抗原陽性率

透析治療期間	患者数	HCV抗体陽性 (%)	HCV抗原 (%)
男性			
< 6ヶ月	44	4 (9.1%)	3 (6.8%)
6-23ヶ月	158	14 (8.9%)	8 (5.1%)
2-4年	218	18 (8.3%)	10 (4.6%)
5-9年	176	15 (8.5%)	7 (4.0%)
≥ 10年	183	46 (25.1%)	33 (18.0%)
総数	779	97 (12.5%)	61 (7.8%)
女性			
< 6ヶ月	18	1 (5.6%)	1 (5.6%)
6-23ヶ月	74	4 (5.4%)	3 (4.1%)
2-4年	129	8 (6.2%)	4 (3.1%)
5-9年	109	8 (7.3%)	4 (3.7%)
≥ 10年	105	16 (15.2%)	6 (5.7%)
総数	435	37 (8.5%)	18 (4.1%)

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

表5 性別でみた透析患者属性

	男性	女性	総数
人数	779	435	1214
年齢 (歳)	61.1±13.1 (22.4-95.4)	61.4±12.7 (25.1-95.1)	61.2±13.0 (22.4-95.4)
透析導入時年齢 (歳)	54.1±16.0 (15.0-90.0)	54.3±15.3 (8.0-89.0)	54.2±15.8 (22.4-95.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.2±2.9	20.2±3.1	20.8±3.0
維持透析期間 (年)	6.9±6.9	7.1±6.5	7.0±6.7
腎不全原因疾患			
慢性糸球体腎炎	29.1%	31.0%	29.8%
糖尿病腎症	27.5%	19.3%	24.5%
腎硬化症	9.9%	9.7%	9.8%
のう胞腎	3.2%	4.1%	3.5%
膠原病	0.0%	0.9%	0.3%
不明	23.9%	26.7%	24.9%
その他	6.4%	8.3%	7.1%
合併症			
心筋梗塞	5.4%	4.8%	5.2%
脳卒中	13.1%	13.1%	13.1%
閉塞性動脈硬化症	16.2%	16.1%	16.1%
高血圧症	88.2%	85.3%	87.1%
糖尿病	32.1%	23.7%	29.1%
脂質異常	48.1%	40.9%	45.6%
嗜好習慣			
現在喫煙	39.5%	7.8%	28.2%
禁煙者	35.7%	5.5%	24.9%
常用飲酒	9.1%	3.0%	6.9%
禁酒者	44.2%	12.0%	32.6%

(平均±標準偏差)または%で表示

表6 原腎疾患別の患者属性（年齢、BMI、透析 治療期間、合併症、嗜好）

		多重比較またはχ <sup>2</sup> 検 定比較		
		I 糸球体腎炎	II 糖尿病性腎症	III その他
総数	(人)	362	298	554
男性/女性	(人)	227/135	214/84	338/216
年齢	(歳)	57.7±12.9	62.8±11.0	62.5±13.6
透析導入時年齢	(歳)	48.1±15.9	59.2±11.3	55.5±16.6
body mass index	(kg/m <sup>2</sup> )	20.5±2.8	21.3±3.0	20.8±3.1
透析導入後期間	(年)	9.6±7.7	3.7±3.3	7.1±6.7
合併疾患	(%)			
心筋梗塞		5.5	4.4	5.4
脳卒中		10.8	14.1	14.1
閉塞性動脈硬化症		19.1	15.1	14.8
悪性新生物		7.2	6.7	8.3
高血圧症		83.4	95.3	85.2
糖尿病		5.2	100	6.5
脂質異常		43.1	56.4	41.3
嗜好習慣	(%)			
現在喫煙		28.4	29.2	27.5
常用飲酒		9.1	7.0	5.4

(平均±標準偏差)または%で表示

\*\*：p < 0.05 Bonferroni による多重比較検定

\*：p < 0.05 χ<sup>2</sup>検定

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 $p$ 値 $<0.05$ )。アルブミンは肝臓で合成されることから肝臓疾患を有する患者では血清アルブミンは低値を示すことが多い。しかし、本研究で示されたC型肝炎持続感染透析患者で血清脂質値とアルブミンが同時に低値を示したことは、彼らの中に栄養不良状態にある患者が多いことを示唆していると思われる。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。

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、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、C型肝炎感染状況別に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

表7 HCV感染状況別に見た患者属性(年齢、透析治療期間、血液検査)

対象者数	HCV非感染 1080	HCV感染既往 55	HCV持続感染 79	合計 1214
男性	682 (63%)	36 (65%)	61 (77%) †	779 (64%)
年齢	61.4 (13.2)	62.0 (12.0)	58.5 (10.7)	61.2 (13.0)
透析導入年齢	55.0 (15.4)	50.3 (18.1)	46.5 (16.4) *	54.2 (15.8)
透析治療期間	6.7 (7.1)	13.2 (9.7) *	13.1 (9.8) *	7.3 (7.6)
BMI	20.9 (3.0)	20.2 (3.3)	20.3 (2.5)	20.8 (3.0)
HD前SBP	155 (24)	150 (31)	155 (24)	155 (24)
HD前DBP	85 (13)	81 (15)	86 (12)	85 (13)
TC	157 (36)	145 (32) *	133 (27) *	155 (36)
HDLC	47.2 (15.4)	45.7 (14.9)	44.3 (14.0)	47.0 (15.3)
LDLC	86.3 (27.1)	78.1 (23.6)	69.8 (20.7) *	84.9 (27.0)
TP	6.5 (0.5)	6.5 (0.5)	6.7 (0.5) *	6.5 (0.5)
Alb	3.8 (0.4)	3.7 (0.4)	3.5 (0.4) *	3.7 (0.4)
尿素窒素	71.5 (15.6)	68.1 (16.9)	69.0 (15.6)	71.2 (15.7)
クレアチニン	11.1 (2.8)	10.6 (2.4)	10.9 (2.7)	11.0 (2.8)
ヘモグロビン	10.2 (1.4)	10.2 (1.6)	10.3 (1.4)	10.2 (1.4)
血小板	18.5 (6.4)	15.5 (5.3) *	15.9 (6.1) *	18.2 (6.4)
CRP	3.91 (8.75)	3.92 (5.76)	5.40 (15.8) NS	4.01 (9.26)
HBV抗原陽性	71 (10.4%)	10 (29.1%) †	7 (11.4%)	88 (11.3%)

\*:  $p < 0.05$  (一元配置分析、多重比較); †:  $p < 0.05$  (カイ二乗検定)

は378人。透析患者全体の粗死亡率は93.4（/1,000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（/1,000人年）であり，C型肝炎に持続感染していることで年間1,000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

表8 HCV感染状況別に見た患者属性（腎不全原因疾患、既往歴・合併疾患、嗜好）

	HCV非感染	HCV感染既往	HCV持続感染	合計
対象者数	1080	55	79	1214
腎不全原因				
慢性糸球体腎炎	315 (29.2%)	23 (41.8%)	24 (30.4%)	362 (29.8%)
糖尿病性腎症	269 (24.9%)	10 (18.2%)	19 (24.1%)	298 (24.5%)
腎硬化症	105 (9.7%)	5 (9.1%)	9 (11.4%)	119 (9.8%)
多発性嚢胞腎	41 (3.8%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	43 (3.5%)
膠原病	4 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.3%)
その他	73 (6.8%)	7 (12.7%)	6 (7.6%)	86 (7.1%)
不明	273 (25.3%)	8 (14.5%)	21 (26.6%)	302 (24.9%)
合併疾患				
心筋梗塞	57 (5.3%)	2 (3.6%)	4 (5.1%)	63 (5.2%)
脳梗塞	108 (10.0%)	4 (7.3%)	5 (6.3%)	117 (9.6%)
脳出血	42 (3.9%)	4 (7.3%)	6 (7.6%)	52 (4.3%)
悪性新生物	74 (6.9%)	7 (13.0%)	11 (14.1%)	92 (7.6%)
糖尿病	306 (28.3%)	10 (18.2%)	21 (26.6%)	337 (27.8%)
脂質異常症	129 (11.9%)	2 (3.6%)	3 (3.8%)	134 (11.0%)
嗜好				
現在喫煙者	292 (27.1%)	17 (30.9%)	33 (41.8%)	342 (28.2%)
過去喫煙者	273 (25.3%)	12 (21.8%)	17 (21.5%)	302 (24.9%)
常用飲酒者	78 (7.2%)	4 (7.3%)	2 (2.5%)	84 (6.9%)

表9 死因別死亡数（死亡率/1000人年）

	対象者数	総死亡	循環器死亡	感染症死亡	悪性疾患死亡	肝不全死亡
全体	1208	378 (92.1)	178 (43.4)	94 (22.9)	18 (4.4)	8 (2.0)
男性	773	260 (99.6)	123 (47.1)	62 (23.8)	17 (6.5)	5 (1.9)
女性	435	118 (79.0)	55 (36.8)	32 (21.4)	1 (0.7)	3 (2.0)
腎不全原因別						
CGN	359	90 (71.2)	46 (36.4)	21 (16.6)	5 (4.0)	1 (0.8)
DMN	297	121 (126.3)	60 (62.6)	31 (32.4)	3 (3.1)	0 (0.0)
その他	552	167 (88.8)	72 (38.3)	42 (22.3)	10 (5.3)	7 (3.7)
HCV感染状況						
非感染	1076	322 (87.5)	153 (41.6)	82 (22.3)	15 (4.1)	3 (0.8)
感染既往	54	21 (120.4)	7 (40.1)	5 (28.7)	2 (11.5)	1 (5.7)
持続感染	78	35 (140.0)	18 (72.0)	7 (28.0)	1 (4.0)	4 (16.0)

\*:悪性疾患死亡には、非感染群で1名、持続感染群で1名の肝細胞がん死亡が含まれる。

\*\*：肝不全死亡には、肝細胞がん死亡を含まず。

患の過剰死亡が年間1,000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に結果として女性の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て、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

表10 HCV感染状況別・性別にみた死因別死亡数(死亡率/1000人年)

	対象者数	総死亡	循環器死亡	感染症死亡	悪性疾患死亡*	肝不全死亡**
男性全体	773	260 (101)	124 (48.4)	62 (24.2)	18 (7.0)	5 (2.0)
非感染	678	219 (96.7)	109 (48.1)	54 (23.8)	14 (6.2)	1 (0.4)
感染既往	35	17 (165)	4 (38.7)	4 (38.7)	2 (19.4)	1 (9.7)
持続感染	60	24 (124)	11 (56.8)	4 (20.7)	2 (10.3)	3 (15.5)
女性全体	435	118 (79.5)	55 (37.1)	32 (21.6)	1 (0.7)	3 (2.0)
非感染	398	103 (75.4)	45 (33.0)	28 (20.5)	1 (0.7)	2 (1.5)
感染既往	19	4 (59.6)	3 (44.7)	1 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
持続感染	18	11 (214)	7 (136)	3 (58.3)	0 (0.0)	1 (19.4)

\*:悪性疾患死亡には、非感染群で1名、持続感染群で1名の肝細胞がん死亡が含まれる。

\*\*：肝不全死亡には、肝細胞がん死亡を含まず。

表11 HCV感染状況別にみた循環器疾患死亡数(死亡率/1000人年)

HCV感染状況	冠動脈死	心不全死	突然死	動脈疾患死亡	脳卒中死亡	肺塞栓死亡
非感染	14 (3.9)	26 (7.2)	49 (13.5)	10 (2.8)	45 (12.4)	2 (0.6)
感染既往	0 (0.0)	2 (11.7)	1 (5.9)	0 (0.0)	3 (17.6)	1 (5.9)
持続感染	0 (0.0)	7 (28.6)	4 (16.3)	0 (0.0)	6 (24.5)	1 (4.1)
全体	14 (3.5)	35 (8.6)	54 (13.3)	10 (2.5)	54 (13.3)	4 (1.0)

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型肝炎持続感染者では、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150mmHg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134mmHg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150mmHgを超えていた残りの3人の値は、166、167、175mmHgであり、カ

表12 HCV感染状況別にみた循環器疾患罹患数(罹患率/1000人年)

	非感染群	感染既往群	持続感染群	合計
急性心筋梗塞	43 (11.9)	1 (5.8)	2 (8.1)	46 (11.4)
心不全	282 (86.4)	14 (87.6)	12 (50.3)	308 (84.1)
狭心症(入院事例)	64 (18.0)	3 (17.8)	4 (16.7)	71 (17.9)
脳卒中	182 (52.8)	6 (35.0)	9 (36.9)	197 (51.0)
脳梗塞	110 (31.3)	4 (23.2)	1 (4.0)	115 (29.2)
脳出血	47 (12.9)	1 (5.7)	8 (32.8)	56 (13.8)
くも膜下出血	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.5)
その他の脳卒中	19 (5.5)	1 (5.8)	0 (0.0)	20 (5.2)
動脈疾患	119 (34.1)	8 (48.3)	7 (29.8)	134 (34.4)

表13 脳出血で死亡したHCV持続感染患者のプロフィール

	患者A	患者B	患者C	患者D	患者E	患者F
性別	男性	男性	男性	女性	男性	男性
登録時年齢	歳 51	57.8	58.2	85.5	51.8	57.3
透析導入年齢	歳 36	30	53	85	30	55
死亡時年齢	歳 54	61	58	86	53	59
腎不全原因	CGN	others	others	others	HTN	HTN
BMI	kg/m <sup>2</sup> 18.0	17.6	19.0	21.3	22.4	17.2
SBP	mmHg 134	143	175	166	167	144
脈圧	mmHg 50	53	76	104	81	57
クレアチニン	mg/dL 10.5	9.3	13.3	6.4	10.7	8.7
Hb	g/dL 11.8	10.8	9.3	7.5	9.4	9.2
血小板	(×10 <sup>5</sup> /μL) 17.2	17.0	9.5	12.6	27.3	9.9
TC	mg/dL 129	139	78	178	230	165
HDLC	mg/dL 46	36	30	38	113	42
LDLC	mg/dL 56	84	39	108	99	111
TP	mg/dL 6.7	6.5	6.1	7.4	6.5	7
Alb	mg/dL 4.1	3.6	3.3	3.6	3.4	3.3
CRP	mg/L 1.81	0.06	0.77	0.14	4.2	0.73
HCVAg	fmo/L 610	16700	25400	148	641	47100

CGN:慢性糸球体腎炎; HTN:高血圧性腎硬化症; others:その他の腎不全

レン研究参加者の15%以上が収縮期血圧180mmHg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78mg/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0.3mg/Lを越えていたのは3名と<sup>13)</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、患者Aの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

表14 肝不全又はHCC（患者E）で死亡したHCV持続感染患者のプロフィール

		患者A	患者B	患者C	患者D	患者E*
性別		女性	男性	男性	男性	男性
登録時年齢	歳	76	65	61	34	72
透析導入年齢	歳	71	65	57	19	63
死亡時年齢	歳	80	66	64	35	74
腎不全原因		不明	不明	HTN	不明	不明
BMI	kg/m <sup>2</sup>	23.5	20.9	19.1	21.5	21.0
SBP	mmHg	147	106	150	106	166
脈圧	mmHg	65	50	55	38	76
クレアチニン	mg/dL	10.4	13.0	14.1	7.9	10.5
Hb	g/dL	9.9	12.2	10.4	10.4	11
血小板	( $\times 10^5/\mu\text{L}$ )	12.6	8.5	13.0	11.1	9.6
TC	mg/dL	109	103	152	87	100
HDLC	mg/dL	35	49	84	32	63
LDLC	mg/dL	50	40	52	43	28
TP	mg/dL	7.9	6.5	6.3	7.5	7.4
Alb	mg/dL	4.2	2.7	3.9	2.8	3.6
CRP	mg/L	0.298	0.104	0.018	1.68	4.79
HCVAg	fmo/L	3660	1270	6520	56	1850

患者AからDは肝硬変又は肝不全死亡、患者Eは肝細胞がん死亡

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，169mmHg以上）・CRP高値（上位25パーセンタイル，0.36mg/L以上）・アルブミン低値（下位25パーセンタイル，3.5mg/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

表15 死亡に影響する各リスク要因の多変量調整ハザード比

	HR	95% CI		p
HCV 感染既往	1.69	1.08	2.65	0.021
HCV 持続感染	2.22	1.54	3.20	<0.001
男性	1.27	1.00	1.62	0.048
年齢	1.05	1.04	1.07	<0.001
脂質異常	1.01	0.81	1.27	0.918
糖尿病	1.28	1.01	1.60	0.037
心筋梗塞既往	1.21	0.82	1.78	0.347
脳卒中既往	1.17	0.89	1.53	0.264
悪性新生物	1.10	0.78	1.56	0.591
喫煙	1.03	0.79	1.35	0.809
常用飲酒	0.89	0.57	1.39	0.607
SBP低値 (<140mmHg)	0.78	0.59	1.03	0.076
SBP高値 (≥169mmHg)	1.53	1.19	1.97	0.001
BMI低値 (<18.7kg/m <sup>2</sup> )	1.17	0.90	1.53	0.247
BMI高値 (≥22.5kg/m <sup>2</sup> )	1.12	0.87	1.44	0.390
CRP高値 (≥0.36mg/L)	1.60	1.27	2.00	<0.001
albumin低値(<3.5mg/dL)	1.72	1.37	2.16	<0.001

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，140mmHg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

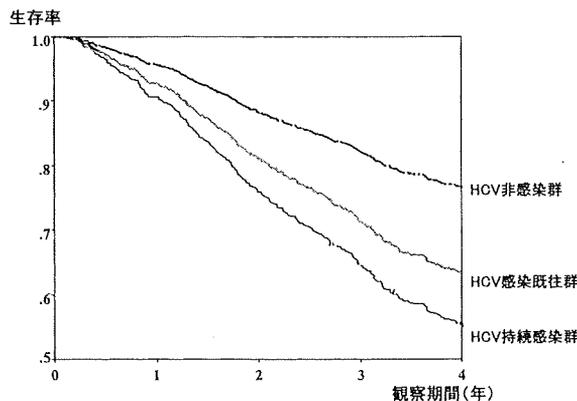


図5 Cox回帰分析による多変量調整生存曲線：総死亡回避曲線

3本の生存曲線は上からHCV非感染群，HCV感染既往群，HCV持続感染群の順である。HCV感染既往群は非感染群と比較して1.6倍死亡率が高く（ $p < 0.001$ ），持続感染群は2.2倍死亡率が高かった（ $p < 0.001$ ）。

表16 循環器疾患死亡に影響する要因の多変量調整ハザード比

	HR	(95% CI)		p
HCV 感染既往	1.18	0.55	2.54	0.665
HCV 持続感染	2.35	1.41	3.92	0.001
男性	1.24	0.88	1.77	0.220
年齢	1.05	1.03	1.06	<0.001
脂質異常	1.00	0.72	1.39	0.997
糖尿病	1.41	1.02	1.96	0.040
心筋梗塞既往	1.27	0.72	2.22	0.410
脳卒中既往	1.21	0.81	1.79	0.353
悪性新生物	0.83	0.47	1.47	0.513
喫煙	0.98	0.66	1.44	0.904
常用飲酒	1.06	0.58	1.94	0.844
SBP低値 (<140mmHg)	0.63	0.42	0.95	0.026
SBP高値 (≥169mmHg)	1.40	0.98	2.01	0.064
BMI低値 (<18.7kg/m <sup>2</sup> )	0.98	0.65	1.45	0.902
BMI高値 (≥22.5kg/m <sup>2</sup> )	0.98	0.67	1.42	0.907
CRP高値 (≥0.36mg/L)	1.41	1.00	1.97	0.047
albumin低値(<3.5mg/dL)	1.61	1.16	2.25	0.005

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

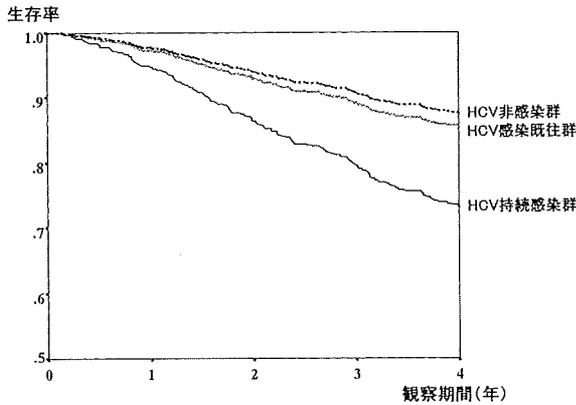


図6 Cox回帰分析による多変量調整生存曲線：循環器疾患死亡回避曲線

3本の生存曲線は上からHCV非感染群、HCV感染既往群、HCV持続感染群の順である。持続感染群は非感染群と比較して2.3倍循環器疾患死亡率が高かったが (p=0.001)、HCV感染既往群と非感染群の死亡率の差はなかった。

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17 肝不全・肝細胞がん死亡に影響する要因の多変量調整ハザード比

	HR	(95% CI)		p
HCV 感染既往	3.99	0.41	38.48	0.231
HCV 持続感染	25.0	5.66	110	<0.001
男性	0.95	0.21	4.35	0.951
年齢	1.03	0.97	1.10	0.340
脂質異常	1.22	0.28	5.23	0.792
糖尿病	0.45	0.05	3.95	0.472
心筋梗塞既往	-	-	-	0.988
脳卒中既往	1.70	0.31	9.38	0.543
悪性新生物	2.27	0.43	11.9	0.333
喫煙	2.00	0.38	10.4	0.409
常用飲酒	-	-	-	0.990
SBP低値 (<140mmHg)	5.82	1.14	29.7	0.034
SBP高値 (≥169mmHg)	0.97	0.09	10.0	0.982
BMI低値 (<18.7kg/m <sup>2</sup> )	0.74	0.16	3.53	0.707
BMI高値 (≥22.5kg/m <sup>2</sup> )	0.37	0.04	3.27	0.368
CRP高値 (≥0.36mg/L)	2.97	0.66	13.4	0.156
albumin低値(<3.5mg/dL)	0.91	0.19	4.24	0.901

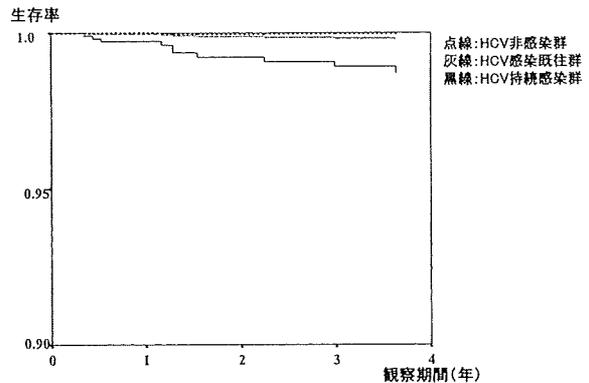


図7 Cox回帰分析による多変量調整生存曲線：肝不全/肝細胞がん死亡回避曲線

3本の生存曲線は上からHCV非感染群、HCV感染既往群、HCV持続感染群の順である。持続感染群は非感染群と比較して25倍肝不全/肝細胞がん死亡率が高かったが (p=0.001)、HCV感染既往群では統計的に有意な差はみられなかった。

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関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

表18 感染症死亡に影響する要因の多変量調整ハザード比

	HR	(95% CI)		p
HCV 感染既往	1.733	0.690	4.355	0.242
HCV 持続感染	2.033	0.910	4.542	0.084
男性	1.127	0.707	1.795	0.615
年齢	1.076	1.053	1.099	<0.001
脂質異常	0.932	0.588	1.479	0.765
糖尿病	1.353	0.854	2.145	0.198
心筋梗塞既往	1.304	0.618	2.750	0.487
脳卒中既往	1.139	0.666	1.946	0.635
悪性新生物	0.771	0.364	1.632	0.496
喫煙	0.945	0.526	1.697	0.850
常用飲酒	0.366	0.089	1.511	0.165
SBP低値 (<140mmHg)	1.208	0.702	2.077	0.495
SBP高値 (≥169mmHg)	1.977	1.199	3.261	0.008
BMI低値 (<18.7kg/m <sup>2</sup> )	1.399	0.830	2.359	0.208
BMI高値 (≥22.5kg/m <sup>2</sup> )	1.176	0.695	1.991	0.546
CRP高値 (≥0.36mg/L)	2.404	1.539	3.756	<0.001
albumin低値 (<3.5mg/dL)	1.832	1.166	2.879	0.009

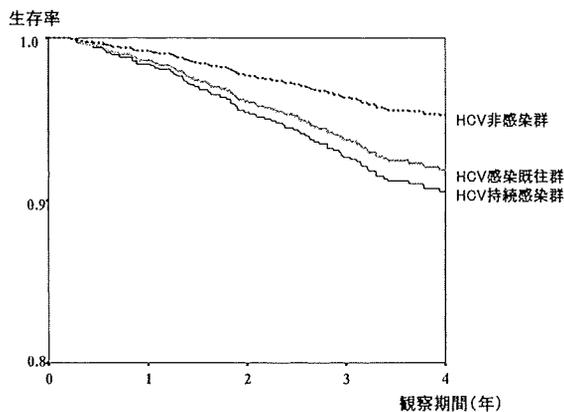


図8 Cox回帰分析による多変量調整生存曲線：感染症死亡回避曲線

3本の生存曲線は上からHCV非感染群、HCV感染既往群、HCV持続感染群の順である。持続感染群は非感染群と比較して2.0倍感染症死亡率が高い傾向がみられたが (p=0.084)、HCV感染既往群では統計的に有意な差はみられなかった。

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

表19 HCV感染による死亡の相対危険度（調整ハザード比）

	男性HCV 感染既往				女性HCV 感染既往			
	HR	(95% CI)		p	HR	(95% CI)		p
年齢調整	1.86	1.14	3.05	0.014	0.79	0.29	2.16	0.653
多変量調整 #1	1.79	1.09	2.95	0.022	1.31	0.46	3.71	0.612
多変量調整 #2	1.63	0.99	2.70	0.054	2.01	0.70	5.74	0.192
	男性HCV 持続感染				女性HCV 持続感染			
年齢調整	1.97	1.28	3.04	0.002	2.97	1.59	5.55	0.001
多変量調整 #1	1.94	1.25	3.02	0.003	3.50	1.84	6.64	<0.001
多変量調整 #2	1.85	1.19	2.90	0.007	3.05	1.58	5.88	0.001

#1:調整因子は性・年齢・血圧高値・肥満・脂質異常・糖尿病・喫煙・心筋梗塞既往・脳卒中既往・悪性新生物既往

#2:調整因子は#1に加えて、MICS関連因子(やせ、血圧低値、CRP高値、アルブミン低値)

表20 HCV感染による循環器死亡の相対危険度（調整ハザード比）

	男性HCV 感染既往				女性HCV 感染既往			
	HR	(95% CI)		p	HR	(95% CI)		p
年齢調整	0.86	0.32	2.33	0.763	1.34	0.42	4.34	0.621
多変量調整 #1	0.82	0.30	2.24	0.700	2.85	0.82	9.89	0.099
多変量調整 #2	0.78	0.28	2.12	0.620	4.40	1.23	15.71	0.022
	男性HCV 持続感染				女性HCV 持続感染			
年齢調整	1.62	0.86	3.06	0.135	4.25	1.91	9.44	<0.001
多変量調整 #1	1.81	0.95	3.44	0.072	4.97	2.18	11.31	<0.001
多変量調整 #2	1.76	0.92	3.37	0.088	3.92	1.68	9.19	0.002

#1:調整因子は性・年齢・血圧高値・肥満・脂質異常・糖尿病・喫煙・心筋梗塞既往・脳卒中既往・悪性新生物既往

#2:調整因子は#1に加えて、MICS関連因子(やせ、血圧低値、CRP高値、アルブミン低値)

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。

#### 考察

##### 1) 透析患者のC型肝炎有病率検討

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

表21 HCV感染による感染症死亡の相対危険度（調整ハザード比）

	HR	(95% CI)	<i>p</i>	HR	(95% CI)	<i>p</i>
	男性HCV 感染既往			女性HCV 感染既往		
年齢調整	1.90	0.68 5.27	0.219	0.64	0.09 4.78	0.666
多変量調整#1	2.05	0.73 5.75	0.174	1.23	0.15 9.81	0.847
多変量調整#2	1.72	0.61 4.88	0.308	1.84	0.23 14.84	0.566
	男性HCV 持続感染			女性HCV 持続感染		
年齢調整	1.64	0.58 4.66	0.351	3.15	0.95 10.43	0.060
多変量調整#1	1.64	0.57 4.76	0.362	3.49	1.02 11.90	0.046
多変量調整#2	1.45	0.50 4.24	0.498	3.61	1.02 12.73	0.046

#1:調整因子は性・年齢・血圧高値・肥満・脂質異常・糖尿病・喫煙・心筋梗塞既往・脳卒中既往・悪性新生物既往

#2:調整因子は#1に加えて、MICS関連因子(やせ、血圧低値、CRP高値、アルブミン低値)

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>8)</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>14)</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>2)</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<sup>15), 16)</sup>。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>16)</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の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つ

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>17)</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>18)</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<sup>10)・11)</sup>。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型肝炎感染者に限定した解析をしなければならない。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に間違いはないが、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>16)・19)</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>20)</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>21)</sup>、C型肝炎感染に関連して起こる膜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>22), 23)</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多数の性行為のパートナーなどが上げられているが<sup>24)</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>25)</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HDL-C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、HDL-C値が男性で女性より低かったことから<sup>5)</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>24), 26)</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理由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>21)</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、合併疾患に関しての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ともに非感染群と同じレベルであったこと、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 (/1,000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1,000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 (/1,000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>27)</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型肝炎感染者にインターフェロンとリバビリンの併用療法を行っている最中に脳出血を引き起こした症例が日本から報告されている<sup>28)</sup>。この論文の中では計4例の脳出血の事例が製薬会社の副作用報告として取り上げられているが、日本以外の国からの脳出血事例はない。本研究でC型肝炎持続感染者の脳出血死亡が多かったことの原因として、薬物治療が関与した可能性は低いものと思われる。

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

肝細胞がんで死亡していた者が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。

感染既往群では多変量解析においても非感染群と比較して総死亡リスクが高かった理由として、HCVコア抗原陽性者を持続感染者として取り扱ったことが挙げられる。つまり、本研究では、体内にHCVウイルスを持ちながらHCVRNAが低力価のためにHCVコア抗原検査で陰性と判定されてしまった症例が存在する可能性があるからである。事実、感染既往群では肝不全で死亡した患者が1名存在したが、これは非感染群と比較して1000人年中5人の過剰死亡に寄与している。従って、HCVコア抗原定量によるC型肝炎持続感染者同定の過小評価が関与している可能性がある。しかし、持続感染群で特徴的である循環器疾患による過剰死亡がC型肝炎感染既往群では全く観察されていないことを考え併せると、C型肝炎感染既往群が非感染群と比較して死亡リスクが高かった理由としてC型肝炎持続感染者同定の過小評価のみが関与したとは言えない。感染既往群は年齢が高く、悪性新生物を有するものが多く、体力がすでに低下している患者が多く存在している可能性がある。多変量解析でこれらの危険因子を調整しても十分な危険因子の調整ができなかった可能性がある。

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