

社団法人 日本透析医学会
「透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン」
Guidelines for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection
in Dialysis Patients

目 次

はじめに	483
1) ガイドライン作成の目的	483
2) ガイドライン作成を取り巻く環境と経緯	483
3) ガイドライン作成に係わった委員	484
4) 透析患者における C 型肝炎治療ガイドライン作成委員会開催日時	484
5) エビデンスレベル評価と推奨度	484
6) 略語表	486
参考文献	486
1. 透析患者における C 型肝炎患者のスクリーニング	487
ステートメント	487
アブストラクトテーブル	490
文献	495
2. 透析患者における C 型肝炎患者の管理 (血液検査や画像診断の方法や頻度など)	497
ステートメント	497
アブストラクトテーブル	500
文献	506
3. 透析患者における抗ウイルス療法の治療の適応	509
ステートメント	509
アブストラクトテーブル	511
文献	515
4. 透析患者における抗ウイルス療法による治療	517
ステートメント	517
アブストラクトテーブル	521
文献	525
5. 血液透析施設における HCV 感染の予防	528
ステートメント	528
アブストラクトテーブル	529
文献	530

はじめに

1) ガイドライン作成の目的

慢性透析患者は (1) 透析患者は HCV 感染率が高い, (2) HCV 感染透析患者は非感染患者より予後不良である, (3) HCV 感染予防ないし診断治療により予後改善が期待できる, との 3 点から慢性透析患者にとって, HCV 感染の予防・診断・治療が重大な診療上の重要な課題であることは自明である。そこで, 日本透析医学会秋澤忠男理事長, 平方秀樹学術委員長の指示で, 友雅司ガイドライン作成委員長の指導のもと, 「透析医や腎臓内科医が, 肝臓専門医と連携しながら, 透析施設で C 型慢性肝炎の治療や管理を行えるガイドライン」を作成することとなった。この作成にあたって, ① 対象患者は慢性透析患者, ② ガイドラインを使用する対象は透析施設の担当医とする。ただし, 肝臓専門医が透析患者でのインターフェロン投与量や開始・減量基準などを参考にできるように作成することとなり, 2009 年 (平成 21 年) 1 月 6 日第 1 回透析患者における C 型肝炎治療ガイドライン作成委員会が開催され策定に着手した。

2) ガイドライン作成を取り巻く環境と経緯

これに先立つ, 2008 年 4 月, KDIGO は KDIGO 自身による初めてのガイドライン「KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease」を *Kidney International* 誌に発表した。これは Michel Jadoul と David Roth に指導された, 全 107 頁にわたる力作で, ① CKD 患者の HCV の検出とその評価, ② HCV 感染 CKD 患者の治療, ③ 透析室における HCV 感染予防, ④ 腎移植前後の HCV 感染患者の治療, ⑤ HCV 関連腎症の診断と治療, の 5 部にわたり記載されたガイドラインで, 保存期 CKD から透析患者, さらに移植患者を対象に診断・治療・予防に渡って記載されている。ISN はこれを受けて, ISN メンバーに衆知するとともに, 必ずしも強いエビデンスに基づいていない内容も含むので, 各国, 地域, 施設における実情を考慮したうえで適応 (implantation) することを推奨した。

そこで, C 型肝炎治療ガイドライン作成ワーキンググループは, 透析専門医と HCV 肝炎専門医の協力を得て, ガイドラインを KDIGO の項目を参考に透析患者の HCV 感染の ① 診断, ② 治療, ③ 予防, ④ 移植前後の管理を含めることとした。さらに透析患者のトランスアミナーゼは低値であり, 線維化の評価方法なども決まっていないことから, 検査法や診断基準が必要ではないかとの意見が出, ① スクリーニング, ② 管理 (血液検査や画像診断の方法や頻度など), ③ 抗ウイルス療法の治療の適応, ④ 抗ウイルス療法による治療 (腎移植レシピエント予定患者を含む), ⑤ 血液透析施設における HCV 感染の予防, の 5 部構成とすることとなった。

また, 透析患者ではしっかりとしたエビデンスが少ないことを考慮し, オピニオンやコンセンサスも採用し, 現実の診療に即したガイドラインとするが, そのエビデンスレベルを明らかにし, 読者の判断に資するために参考文献にはアブストラクトテーブルを作成することとした。参考文献は, 平成 20 年 (2008 年) 末までに公刊された英語・日本語文献を主体とし, 国内外のガイドラインも参考とした。

3) ガイドライン作成に係わった委員

秋澤忠男 日本透析医学会理事長
 平方秀樹 日本透析医学会学術委員会委員長
 友 雅司 日本透析医学会ガイドライン作成小委員会委員長

透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン作成ワーキンググループ

委員長 秋葉 隆 (東京女子医科大学)
 副委員長 洞 和彦 (北信総合病院)
 井廻道夫 (昭和大学)
 佐藤千史 (東京医科歯科大学)
 田中榮司 (信州大学)
 泉 並木 (武蔵野赤十字病院)
 原田孝司 (桜町病院)
 安藤亮一 (武蔵野赤十字病院)
 菊地 勘 (東京女子医科大学)

全員が利益相反の申告書を総務委員会に提出している。

4) 透析患者における C 型肝炎治療ガイドライン作成委員会開催日時

第 1 回 平成21年 1 月 6 日 18:00~20:00 日本橋精養軒
 第 2 回 平成21年 6 月17日 18:00~20:00 日本橋精養軒
 第 3 回 平成21年 9 月30日 18:00~20:00 日本橋精養軒
 第 4 回 平成21年12月25日 18:00~20:00 日本橋精養軒
 第 5 回 平成22年 2 月 5 日 18:00~20:00 日本橋精養軒
 第 6 回 平成22年 6 月 4 日 18:00~20:00 日本橋精養軒
 第55回 日本透析医学会学術集会コンセンサスカンファランス「C型肝炎」
 平成22年 6 月20日 13:30~16:30 神戸国際会議場 第1会場
 第 7 回 平成22年 8 月 6 日 18:00~20:00 日本橋精養軒
 公聴会 平成23年 1 月16日 13:00~15:00 東京女子医科大学臨床講堂
 第 8 回 平成23年 2 月 4 日 18:00~20:00 オフィス東京 4 階 A4 会議室

5) エビデンスレベル評価と推奨度

エビデンスレベル評価と推奨度は KDIGO の 2006 年の position paper 「Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology」²⁾ (表 1) と 2009 年 11 月 16 日に公表された日本透析医学会の「エビデンスレベル評価と推奨度 WG 報告書」(表 2) (後日加筆の上, 会誌に掲載された³⁾) の記載に準拠して作成した。

表 1



Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

K Uhlrig¹, A MacLeod², J Craig³, J Lau¹, AS Levey¹, A Levin⁴, L Moist⁵, E Steinberg^{5,7}, R Walker⁸, C Wanner⁹, N Lamere¹⁰ and G Eknoyan¹¹

Table 4 | GRADE System for grading quality of evidence

Step 1: Starting grade for quality of evidence based on study design	Step 2: Reduce grade	Step 3: Raise grade	Final grade for quality of evidence and definition
Randomized trials=high	Study quality -1 level if serious limitations -2 levels if very serious limitations	Strength of association +1 level if strong*, no plausible confounders +2 levels if very strong**, no major threats to validity	High=Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the effect
Observational study=low	Consistency -1 level if important inconsistency	+1 level if evidence of a dose response gradient +1 level if all residual plausible confounders would have reduced the observed effect	Moderate=Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Any other evidence=very low	Directness -1 level if some uncertainty -2 levels if major uncertainty -1 level if sparse or imprecise data -1 level if high probability of reporting bias		Low=Further research is very likely to have an important impact on confidence in the estimate and may change the estimate Very Low=Any estimate of effect is very uncertain

GRADE, Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation.

Modified from GRADE Working Group¹⁰ and Kunz and Faquir²⁸.

*Strong evidence of association is defined as 'significant relative risk of >2 (<0.5)' based on consistent evidence from two or more observational studies with no plausible confounders.

**Very strong evidence of association is defined as 'significant relative risk of >5 (<0.2)' based on direct evidence with no major threats to validity.

Kidney Int 2006

表 2

エビデンスレベル評価と推奨度 WG 報告書

2009 年 11 月 16 日

WG 委員長：深川雅史

WG 委員：久木田和丘，塚本雄介，椿原美治，海津嘉蔵，草野英二，中山昌明

ガイドライン作成小委員会委員長：友 雅司

学術委員会委員長：平方秀樹

総論

- (1) グローバルなガイドラインや地域のガイドラインが次々に発表されていることに鑑み，概要を以下に示す方針とする。
- (2) ガイドライン本文のスタイル統一については，今後の検討課題とする。
- (3) 理事会への報告，承認の後，詳細を WG 報告として，日本透析医学会誌に公式に発表する。

エビデンスレベルの評価について

- (1) 基本的には，現在の KDIGO のエビデンス評価法を踏襲する (Kidney International, 2006, 表添付)。
- (2) 以下のことは，各ガイドラインの WG の責任で決定してよい。ただし，明確に基準と理由を示すこと。
 - (ア) 採用する研究論文の条件の制限 (規模，期間等)
 - (イ) 評価のアップグレード，ダウングレード (場合によっては，日本人のデータであることをアップグレードの条件としても良い)
- (3) 日本語の論文は，WG の判断で，エビデンスレベルが評価できるものは採用してもよい。
 - (ア) ただし，採用した理由，エビデンスレベルの判断を明確に示すこと
 - (イ) 当該ガイドラインの英語版が出るまでに，英文で出版出来るよう，可能な限りのサポートをすること
- (4) 抄録は原則として採用しない。

推奨度について

- (1) 二段階とする (強，弱)
- (2) 表現として，以下を採用する。
 - (ア) ... を推奨する ... しないことを推奨する (強)
 - (イ) ... が望ましい ... しないことが望ましい (弱)
 - (ウ) 否定形の場合，「... することを推奨しない，望ましくない」は強い表現になるので，「ルーチンには ..」などの条件をつけて，「しないことを推奨する，しないことが望ましい」を採用する。
- (3) エビデンスがない事項に関して，グレードなしの expert opinion をつけることが出来る。その場合，当該 WG 全員の 2/3 以上が同意するもののみ採用する。

6) 略語表

AFP	alfa feto protein
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransaminase
AUC	area under the plasma concentration time curve
Ccr	creatinine clearance
Cmax	peak serum concentration of a therapeutic drug
EIA	enzyme-linked immunosorbent assay
EOB-MRI	EOB-magnetic resonance imaging
EPO	erythropoietin
ESA	erythropoiesis stimulating agent
HA	hyaluronate
HCV	hepatitis C virus
IFN	interferon
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcomes
NIDDM	non-insulin-dependent diabetes mellitus
PCR	polymerase chain reaction
PEG-IFN	pegylated interferon
PIVKA-II	proteins induced by vitamin K absence-II
PLP	pyridoxal-5'-phosphate
PNALT	persistent normal ALT
ROC 曲線	receiver operating characteristic curve
RT-PCR	reverse transcriptase PCR
RVR	rapid virological response
SNMC	強力ネオミノファーゲンシー
SVR	sustained virological response
Tmax	maximum drug concentration time
TRX	thioredoxin
UDCA	ウルソデオキシコール酸
VRAD	virus removal and eradication by DFPP

参考文献

- 1) Kidney Disease : Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 73(Suppl 109) : S1-S99, 2008
- 2) Uhlig K, MacLeod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A, Moist L, Steinberg E, Walker R, Wanner C, Lameire N, Eknoyan G : Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 70 : 2058-2065, 2006
- 3) 深川雅史, 塚本雄介, 椿原美治, 海津嘉蔵, 草野英二, 中山昌明, 久木田和丘, 友 雅司, 平方秀樹, 秋澤忠男 : エビデンスレベル評価とガイドライン推奨度について. *透析会誌* 43 : 347-349, 2010

1. 透析患者における C 型肝炎患者のスクリーニング

【ステートメント】

1. 透析患者は腎機能正常者に比べて血清トランスアミナーゼが低値である。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
2. 透析患者では HCV 抗体陽性者は陰性者よりも血清トランスアミナーゼが高値であるが, 一般人の基準値が使用できない。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
3. 透析患者では無症状であっても月に 1 回以上は血清トランスアミナーゼを測定することが望ましい。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 弱)
4. 透析導入期および転入時は HCV 抗体検査, 必要に応じて HCV-RNA 検査を行うことを推奨する。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 強)
5. 透析患者は初回検査で HCV 抗体が陰性であっても 6 か月に 1 回は HCV 抗体検査を行うことが望ましい。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 弱)
6. 明らかな原因もなく血清トランスアミナーゼが上昇した場合は, 臨時に HCV 抗体検査に加えて HCV-RNA 検査あるいは HCV コア抗原検査を行うことを推奨する。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 強)
7. 院内感染と思われる HCV 陽性者がいたら, 曝露された可能性がある透析患者全員に HCV-RNA 検査あるいは HCV コア抗原検査を行うことを推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

【解 説】

1. 透析患者は腎機能正常者に比べて血清トランスアミナーゼが低値である。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)

透析患者の肝機能検査の血清トランスアミナーゼ (AST, ALT) は腎機能正常者より低値を示すことが報告されている。透析患者の ALT は 15.6 ± 12 IU/L で正常対照者は 22.7 ± 18 IU/L であり, 透析患者の ALT の正常上限に関しては 27 IU/mL とした報告¹⁾や正常上限を 25 IU/L とすると透析患者の ALT は 67% が正常であったとの報告²⁾がある。また, 健常人と透析患者の AST は, それぞれ 22.3 (22.0 ± 22.7), 20.6 (21.6 ± 23.6), ALT は 20.3 (19.9 ± 20.7), 16.3 (15.3 ± 17.3) であり, HCV 感染を予測する cut off 値は AST: 18, ALT: 16 であるとの報告がある³⁾。透析患者では一般人の基準値より低値で, 血清トランスアミナーゼ値を低く設定する必要がある。以前より尿毒症患者の血清トランスアミナーゼは低値で血中尿素窒素と逆相関を示すことが観察されており⁴⁾, 透析によって血清トランスアミナーゼが上昇することより, 患者血清中に血清トランスアミナーゼ活性を抑制する因子が蓄積しているとの報告がある⁵⁾。一方, pyridoxal-5'-phosphate (PLP) と AST, ALT には正の相関があり, PLP 欠乏群は正常群に比し AST は 9.2 ± 0.3 vs. 13.4 ± 0.7 , ALT は 8.6 ± 0.6 vs. 11.4 ± 0.9 と血清トランスアミナーゼが有意に低かった。また, PLP の補充は PLP 欠乏群のみで AST, ALT が上昇したことより透析患者の血清トランスアミナーゼが低値を示す理由としてトランスアミナーゼの coenzyme として働く pyridoxal-5'-phosphate の欠乏が一部関与しているとの報告がある⁶⁾。尿毒症病態においては尿素により形成されるシアン塩により PLP のリジン結合部位がカルバミル化され酵素活性が失われるとの報告もある⁷⁾。一方, 透析患者の Vit B6 レベルおよび PLP レベルは正常であり Vit B6 欠乏では説明できないとする報告もある^{8,9)}。

したがって, 今までの臨床的観察および尿毒症病態における酵素活性異常の面から透析患者は腎機能正常者に比

べて血清トランスアミナーゼが低値であるといえる。

2. 透析患者では HCV 抗体陽性者は陰性者よりも血清トランスアミナーゼが高値であるが、一般人の基準値が使用できない。(エビデンスレベル：High, 推奨度：強)

透析患者の血清トランスアミナーゼは HCV 抗体陰性および陽性にかかわらず正常範囲であるが、ALT は HCV 抗体陽性者で 22.7 ± 20.0 、陰性者で 12.5 ± 8.8 であり、HCV 抗体陽性透析患者の ALT は HCV 抗体陰性例に比し高値である¹⁰。特に HB 抗原と HCV-RNA 陽性の共存は ALT の上昇と関連していた。また、HCV 抗体陽性透析患者の ALT は男性： 32.4 ± 24.2 、女性： 33.7 ± 27.2 、陰性はそれぞれ 17.0 ± 11.4 、 13.9 ± 6.1 であり、HCV-RNA の有無では同様に陽性例で高値との報告がある。ただし、HCV genotype とは関連がなかった¹¹。HCV 抗体陽性と陰性および HCV RNA 陽性と陰性の ALT/ALT 正常上限比は、それぞれ 0.77 ± 0.57 、 0.38 ± 0.23 および 0.81 ± 0.57 、 0.37 ± 0.23 であった。Receiver operating characteristic curve からの HCV 抗体陽性の ALT の cutoff 値は正常上限の 50% (感度：67%、特異度：83%) で、HCV-RNA 陽性は 45% (感度：71%、特異度：80%) であった。また、HCV-RNA 陽性者での ALT の実測値/正常上限値が HCV-RNA 陰性者に比し明らかに高値を呈した¹²。さらに肝炎がない群では差がないが、肝炎がある群ではない群より高値であり、HCV-RNA 陽性透析患者の ALT は肝生検による肝障害のマーカーになるとの報告がある¹³。一方、肝生検による HCV 陽性透析患者の組織所見は HCV 陽性の正常腎機能者に比して軽く、ALT も低値との報告もある^{14,15}。

したがって、透析患者では HCV 抗体陽性者は陰性者よりも血清トランスアミナーゼが高値であるが、一般人の基準値が使用できないと考えられる。

3. 透析患者では無症状であっても月に 1 回以上は血清トランスアミナーゼを測定することが望ましい。(エビデンスレベル：Low, 推奨度：弱)

透析患者における血清トランスアミナーゼの測定頻度に関してのエビデンスはないが、HCV 抗体陽性および HCV-RNA 陽性患者は血清トランスアミナーゼ値や ALT の患者/正常上限値比が陰性患者より高値であり^{10-12,16}、HCV-RNA 陽性腎移植患者では 51% のみに ALT の上昇がみられたが、肝生検所見より肝組織障害度と関連し、ALT は HCV-RNA 陽性腎移植患者の肝組織障害のマーカーになるとの報告がある¹³。したがって、血清トランスアミナーゼが基準値内であっても、定時検査で血清トランスアミナーゼの動きを観察することにより、HCV 感染を早期に発見できる可能性があると考えられ、基準値内での変動であっても HCV 感染の可能性を常に考慮する必要がある。

通常、透析患者では月に 1 回定期検査として肝機能検査を施行することになっており、無症状であっても月に 1 回以上は血清トランスアミナーゼを測定することが望ましいと考えられる。

4. 透析導入期および転入時は HCV 抗体検査、必要に応じて HCV-RNA 検査を行うことを推奨する。(エビデンスレベル：Low, 推奨度：強)

HCV 陽性の慢性腎炎では膜性増殖性腎炎が 54% と最も多く、クリオグロブリン血症を 54% に認め、cryoprecipitation の 66% に、また凍結切片の 22% に HCV-RNA を認めた報告がある¹⁷。腎生検では糸球体に免疫複合体が認められ、クリオグロブリンなどが関与した膜性増殖性腎炎などの慢性腎炎の病因になっていることが明らかになってきた¹⁸⁻²¹。腎疾患患者は 7.9% に HCV 抗体陽性で健常人の 1.03% より高く、特に糸球体腎炎患者で高く (16.6%)、また Ccr が 30 mL/min 以上より以下で高く (13% 対 2.7%)、HCV 感染が糸球体腎炎の病因に関与しているとの報告がある²²。また、CKD 患者 1,041 名のうち HCV 陽性者は 3.9% で、その内 95% はウイルス血症であり CKD 患者では HCV 陽性頻度が高いとの報告がある²³。また、透析患者の HCV 抗体陽性の 12.7% のうち NIDDM では 20.8% で非 DM の 10% に比し高く²⁴、また NIDDM 患者の HCV 陽性頻度は 19.5% と高い報告がある²⁵。以上より慢性腎臓病の病因として HCV 感染が関与していることが十分に考えられる。したがって、透析患

者においては透析導入時に HCV 抗体陽性率が 7.3%²⁶⁾ や 14.4%²⁷⁾ と高い報告がある。さらに DOPPS の報告では参加国の HCV 陽性率は 2.6~22.9% の間で、HCV 陽性の増加は透析期間、男性、黒人、糖尿病、HBV 感染、腎移植、アルコールおよび薬物依存に関連していた。その他の多くの報告から透析患者の HCV 抗体陽性率および HCV 抗体陽転化には施設間により大きく差があることが明らかになっている^{28,29)}。特に HCV 陽性頻度が高い施設では HCV 陽転化の頻度が高いと報告されている³⁰⁾。したがって、導入時および転院時に HCV 抗体または HCV-RNA 検査を行うことが推奨される。

5. 透析患者は初回検査で HCV 抗体が陰性であっても 6 か月に 1 回は HCV 抗体検査を行うことが望ましい。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 弱)

透析患者の HCV 抗体検査の頻度に関するエビデンスはないが、ALT の異常から HCV 陽性は 2 世代 EIA で 70 日 (36~210 日)、3 世代 EIA では 49 日 (27~119 日) で検出ができたとの報告がある。また、急性 HCV 肝炎では HCV-RNA は HCV 感染後 1~2 週で検出可能となり、少なくとも 6 か月以上 HCV-RNA が持続すると慢性 HCV 肝炎である。慢性化率は 55~85% である。急性 HCV 肝炎では ALT は感染後 2~8 週間で上がり始める。症状は 3~12 週 (平均 7 週) に出現し、同時に少し遅れて HCV 抗体が陽性となる。慢性になると ALT が上昇し変動する。免疫不全者では HCV 感染が起こっても HCV 抗体が陰性のことがある³¹⁾。4 年間観察した報告では HCV-RNA 陽性頻度は 12.9% から 15.7% に増加しており、この期間に 1 例の de novo HCV 感染がみられ HCV 陽転化率は 0.33%/年であり、5 例は初回検査が window 期だったと考えられ、HCV 院内感染を減少させるには HCV-RNA 検査が月 1 回必要としている³²⁾。

また、CDC の標準予防策を遵守し 6 か月間隔で HCV 抗体陽性化を検討したところ陽性化率が 0.44%/年であった報告がある³³⁾。したがって、KDIGO のガイドラインでは HCV 抗体陰性患者は 6 から 12 か月に 1 回は HCV 抗体検査を行うように推奨している (中等度の推奨)³⁴⁾。また、KDIGO では HCV 罹患率が低い施設では酵素抗体法で、罹患率が高い施設では核酸増幅法による検査を推奨している (中等度の推奨)³⁴⁾。

以上のことより、透析患者は初回検査で HCV 抗体が陰性であっても 6 か月に 1 回は HCV 抗体検査を行うことが望ましいと考えられる。

6. 明らかな原因もなく血清トランスアミナーゼが上昇した場合は、臨時に HCV 抗体検査に加えて HCV-RNA 検査あるいは HCV コア抗原検査を行うことを推奨する。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 強)

明らかな原因もなく血清トランスアミナーゼが上昇した場合には、HCV に感染した可能性がある。透析患者では HCV 抗体が陰性でも 9% は HCV-RNA 陽性であった報告があり、これらの患者はウイルス量が少なく、透析患者などの免疫不全症例ではウイルス量が少ないことがあり注意が必要である³⁵⁾。したがって、HCV 抗体陰性でも HCV 感染は否定できないために必要に応じて HCV-RNA 検査を施行する。HCV-RNA 定量検査はリアルタイム PCR が感度に優れており推奨される^{36,37)}。また、HCV 感染から 2 日で HCV コア抗原が陽性となり、一方 HCV 抗体は 50.8 日で陽性となった報告があり、高感度 HCV コア抗原測定は安価であり短時間で HCV 感染を判定でき HCV 感染の診断に有用で、HCV 抗体陽性になるまでの window period の時期の診断に用いられる^{38,39)}。なお、KDIGO では明らかな原因もなく血清トランスアミナーゼが上昇した場合は核酸増幅法を用いた HCV 検査を行うべきであると推奨している (強い推奨)³⁴⁾。また HCV-RNA 定量検査によるウイルス量や HCV の genotype を測定することにより、その結果はインターフェロン療法の反応性に関連してくる³⁶⁾。明らかな原因もなく血清トランスアミナーゼが上昇した場合には、臨時に HCV 抗体検査に加えて HCV-RNA 検査あるいは HCV コア抗原検査を行うことが推奨される。

7. 院内感染と思われる HCV 陽性者がでたら、曝露された可能性がある透析患者全員に HCV-RNA 検査あるいは HCV コア抗原検査を行うことを推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

新たに HCV 抗体検査の陽性患者が出たら、HCV の院内感染のアウトブレイクが起こっていないかを検証する必要がある。ステートメント 6 の解説で述べたように、曝露された可能性があると考えられる患者は HCV 抗体陰性でも HCV 感染は否定できない。また HCV 感染の window period も把握するためには HCV-RNA 検査あるいは HCV コア抗原検査を行う必要がある。なお、KDIGO では院内感染と思われる HCV 陽性者がでたら、核酸増幅法を用いた HCV-RNA 検査を用いて院内感染が起こっていないかサーベイランスを行うことを推奨している (強い推奨)。また初回検査で陰性でも 2~12 週内に再検することを推奨している (弱い推奨)³⁴⁾。

したがって、院内感染と思われる HCV 陽性者がでたら、曝露された可能性がある透析患者全員に HCV-RNA 検査あるいは HCV コア抗原検査を行うことが推奨される。

【アブストラクトテーブル】

論文コード	対象	方法	結果
1. Espinosa M, Clin Nephrol, 2000 観察研究	維持透析症例: 251 例, 肝炎なし: 218 例, HCV 抗体陽性で HCV-RNA 陰性: 9 例, HCV 抗体および HCV-TNA 陽性: 24 例, その他腎機能正常対象者: 88 例.	血液生化学検査を HCV 抗体を月 1 回施行. HCV 抗体は Imx HCV assay, HCV-RNA は PCR にて測定. 各群で ALT を測定し比較研究した.	透析患者では ALT は正常対照者より低い (15.6 ± 12 IU/L vs. 22.7 ± 18 IU/L). 肝炎がない群では差がなく, 肝炎がある群ではない群より高い (38.5 ± 39 IU/L). 透析患者の ALT の上限値は (平均 ± 2 SD) は 27 IU/L であり, ALT 27 IU/L 以上の HCV ウイルス血症の感度は 50%, 特異度は 100% である.
2. Yuki N, J Clin Gastroenterol, 2000 観察研究	HCV 陽性透析患者 111 名と HCV 陽性の献血者 66 名.	ALT のレベルと肝炎の活動性を比較検討した. 透析患者では非透析患者の平均 ± 2 SD から ALT の上限を 25 IU/L に調整して検討した.	透析患者の ALT は 93% が 45 以下の正常で, 献血者では 52% であった. HCV genotype の頻度には差がなかったが, HCV ウイルス血症は透析患者で低かった. 2 年間の観察で ALT は透析患者の 67% で, 献血者の 26% で正常であった. 調整した ALT レベルでは透析患者では初回は 66% が正常で, 21% は正常を維持した.
3. Guh JY, Nephron, 1995 観察研究	透析患者 217 名と健常人 804 名.	血清トランスアミナーゼ (AST, ALT) と HCV の有無の関連を検討. ROC 曲線による HCV 抗体の有無の cutoff 値を検討した.	透析患者と健常人の AST および ALT の平均値はそれぞれ 22.3 ($22.0 \sim 22.7$) と 22.6 ($21.6 \sim 23$), 20.3 ($19.9 \sim 20.7$) と 16.3 ($15.3 \sim 17.3$) であった. ROC 曲線からは HCV を有する cut off 値は ALT 16 IU/L で AST は 18 IU/L であった. 通常の正常値より低値で, 血清トランスアミナーゼ値を低く設定する必要がある.
4. Cohen GA, Ann Int Med, 1976 観察研究	5,030 名を高窒素血症レベルの 5 群に分けて検討.	SGOT を測定し, 比較検討した. 透析の影響についても調査した.	SGOT が 10 IU 以下の著明低値が 6% に認められ, その内 71% は高窒素血症患者であった. SGOT は血中尿素窒素と逆相関を示した. 16 名の透析患者では, 透析後 6 SGOT は有意に上昇した.
5. Crawford DR, Nephron, 1978 観察研究	透析患者 16 名と健常人 8 名.	SGOT を二つの方法 (SMA, Karman) で測定し比較検討した. 患者血清を透析し, <i>in vitro</i> の実験を行った.	透析は SGOT および SGPT 活性を有意に上昇させた. <i>In vitro</i> 実験では血清を透析すると活性が上昇した. トランスアミナーゼ活性に対する inhibitor の蓄積が考えられた. <i>In vitro</i> の実験結果はこの inhibitor の除去によると考えられた.

論文コード	対象	方法	結果
6. Ono K, Clin Nephrol, 1995 観察研究	透析患者 52 名.	5 週間 Pyridoxin HCl (30 mg) を投与し, AST, ALT, pyridoxal-5'-phosphate (PLP) を測定した.	透析患者の 17 名 (33%) は PLP 欠乏, 35 名 (67%) は正常であった. PLP と AST, ALT には正の相関があった. PLP 欠乏群は正常群に比し AST (9.2 ± 0.3 vs. 13.4 ± 0.7), ALT (8.6 ± 0.6 vs. 11.4 ± 0.9) と有意に低かった. PLP の補充は PLP 欠乏群のみで AST, ALT が上昇した. 補充をやめると再び下がった.
7. Van Lente F, Clin Chem, 1986 基礎実験	尿毒症患者のプール血清	尿毒症患者のプール血清をシアン塩と反応させ holo-AST と apo-AST を測定した.	シアン塩の存在で apo-AST の活性がなくなった. シアン塩は PLP のリジン結合部位をカルバミル化し apo-AST の活性をなくす.
8. Heaf JG, Nephron, 1982 観察研究	76 名の尿毒症患者と 65 名の透析患者.	肝機能 (AST, ビルルビン, LDH, ALP), Hb, クレアチニン, 一部に Vit B6 を測定した.	AST は尿毒症の増悪に伴い低下した. 透析患者の Vit B6 レベルは正常か正常以上であった. AST の低下は Vit B6 の欠乏では説明できない.
9. Yasuda K, Gastroenterology, 1995 観察研究	556 名に健常人と 304 名の透析患者.	長期透析患者 AST, ALT レベルに関連した Vit B6 および coenzyme レベルを HPLC にて評価した.	透析患者 304 人の HB 陰性および HCV 陰性の AST, ALT はそれぞれ 9.2 ± 2.4 , 7.4 ± 1.7 であった. 556 名の健常人の AST および ALT はそれぞれ 2.7 ± 5.4 , 18.0 ± 4.0 であった. 透析患者の Vit B6 および PLP レベルは健常人に比し低くなかった.
10. Nakayama E, J Am Soc Nephrol, 2000 コホート研究	16 透析施設の 1,470 名の透析患者 (HCV 抗体陽性患者 267 名と陰性患者 1,194 名) の 6 年間のコホート研究である.	6 年間の間, 対象患者の背景因子と生命予後 (生存率, 死亡原因, 肝硬変, 肝細胞癌の発生) を調査検討した.	透析患者の AST, ALT は HCV 抗体陽性患者で陰性患者より高値である. ALT は HCV 陽性患者で 22.7 ± 20.0 , 陰性患者で 12.5 ± 8.8 であった. 透析患者の HCV 抗体陽性者の死亡率は高く, 死亡のリスクファクターとしての補正相対危険比は 1.57 であった. 肝硬変と肝癌による死亡は HCV 抗体陽性患者に多かった.
11. Fabrizi F, Nephrol Dial Transplant, 1997 観察研究	北イタリア 4 施設の 506 名の透析患者.	HCV 抗体と ALT の関連を検討.	HCV-RNA 陽性は AST および ALT と相関し, 性とフェリチン値が AST と相関した. HB 抗原と HCV 陽性の共存は ALT の上昇と関連していた. HCV 陽性患者は, 陰性の患者より AST および ALT は高値を示した. HCV genotype とは関連がなかった.
12. Lopes EP, J Clin Virology, 2006 観察研究	2002 年ブラジル北西部病院で透析を少なくとも 6 か月以上受けている透析患者 217 名.	ALT, HCV 抗体, HCV-RNA を測定した. ALT 値/ALT 正常上限値の比を検討, また ROC 曲線から ALT の cut off 値を検討.	HCV 抗体陽性の ALT は男性: 32.4 ± 24.2 , 女性: 33.7 ± 27.2 . 陰性はそれぞれ 17.0 ± 11.4 , 13.9 ± 6.1 で, HCV-RNA の有無では同様に陽性例で高値であった. HCV 抗体陽性と陰性および HCV-RNA 陽性と陰性の ALT/ALT 正常上限比は, それぞれ 0.77 ± 0.57 , 0.38 ± 0.23 および 0.81 ± 0.57 , 0.37 ± 0.23 であった. HCV 抗体陽性の ALT の ROC 曲線からの cut off 値は正常上限の 50% (感度: 67%, 特異度: 83%) で, HCV-RNA は 45% (感度: 71%, 特異度: 80%) であった.
13. Perez RM, Clin Transplant, 2005 観察研究	HCV-RNA 陽性腎移植患者 53 名.	HCV 陽性腎移植患者に肝生検を施行し, 組織障害度と ALT 値との関連を検討.	HCV 陽性腎移植患者の 51% のみに ALT の上昇がみられ, 肝組織障害度と相関した. ALT は HCV 陽性腎移植患者の肝組織障害のよいマーカーである.

論文コード	対象	方法	結果
14. Sterling RK, Am J Gastroenterol, 1999 観察研究	移植待機の末期腎不全および透析患者で HCV 陽性の 50 名と対照として HCV 陽性の腎機能正常な ALT 正常および上昇群のそれぞれ 43 例を対象とした。	肝生検を施行し, HCV-RNA 量を PCR で定量した。	末期腎不全の患者の ALT は 94% は正常であった。HCV-RNA 定量では末期腎不全で腎機能正常な対照者より高値であった。肝生検組織の活動度は ALT 正常対照者より同程度で, ALT 低かった高値対照者より軽度であった。ALT, HCV-RNA などとは相関しなかった。
15. Trevisoli JE, Clin J Am Soc Nephrol, 2008 観察研究	背景を一致させた HCV 陽性の腎移植待機中の透析患者 36 名と腎機能正常な HCV 陽性患者 37 名。	肝生検前の 6 か月に ALT を 3 回測定した。HCV 抗体は第 3 世代 EIA を用い, HCV-RNA は PCR を用いた。肝生検組織は線維化と活動性を評価した。	透析患者の ALT は腎機能正常者に比し低く, ウイルス量も有意に少なかった。肝線維化および活動性は腎機能正常者において強く, 透析患者の肝組織の炎症のリスクは 1/4 であった。
16. Salama G, J Med Virol, 2000 多施設観察研究	25 透析施設の 1,323 名を対象にした検討。	HCV 抗体は二つの第 3 世代で測定し, HCV-RNA はアンプリコアにて測定した。ALT は ALT/ALT 上限値比を検討。	両方の検査で HCV 抗体陽性は 16.3%, 不一致は 2.3%, 両方陰性は 81.4% であった。両方陽性の 70%, 不一致の 3% が RNA 陽性であった。RNA 陽性患者の ALT は陰性患者より高値であった。HCV 感染の活動性を ALT/ALT 上限値比でみると, 健常人より低く, HCV-RNA 陽性者は高値であった。
17. Sabry AA, Nephrol Dial Transplant, 2002 その他	HCV 陽性の 303 名のうち糸球体腎炎がみられた 50 名。	腎生検所見にて電顕による viral particle の検索および RT-PCR, HCV core antigen の検索を行った。	HCV (genotype 4) と糸球体腎炎の関連が示唆された。MPGN が最も多く 54% で, クリオグロブリン血症を 54% に認めた。cryoprecipitation の 66% に, また凍結切片の 22% に HCV-RNA を認めた。
18. Johnson RJ, N Eng J Med, 1993 その他	HCV 抗体陽性で蛋白尿を有する 8 名の患者。	ウイルス学的検索および腎生検による病理学的検索を行った。	全例 HCV-RNA 陽性でクリオグロブリンおよび流血中免疫複合体を認め, 腎生検病理所見は全例膜性増殖性腎炎であった。
19. Ohta S, Clin Exp Nephrol, 1997 観察研究	HCV 抗体陽性の慢性肝疾患 100 名。	29 例に腎生検を施行し, 腎生検標本の HCV 関連抗原の検索を行った。	10 例は肝性糸球体硬化症, 9 例はメサンギウム増殖性腎炎, 4 例は膜性増殖性腎炎であった。糸球体に HCV 関連抗原の沈着を認めた。日本における HCV 関連糸球体疾患の頻度は 2% でまれであった。
20. Kamar N, Clin Nephrol, 2008 その他	Review	Review	HCV 関連腎炎では type II クリオグロブリン血症を伴う膜性増殖性腎炎がもっとも多く, 膜性腎症および巣状糸球体硬化症はそれより少なかった。糖尿病に関連しており進行にかかわっていることが考えられた。抗ウイルス薬および免疫抑制薬による治療が有用である。
21. Perico N, Clin J Am Soc Nephrol, 2009 その他	Review	Review	HCV 関連腎炎ではクリオグロブリン血症を伴う膜性増殖性腎炎がもっとも多く, 腎生検では糸球体に免疫複合体が認められる。HCV 陽性患者は末期腎不全になるリスクが高い。
22. Darcia-Valdecases J, J Am Soc Nephrol, 1994 観察研究	226 名の腎疾患, 健常人 1,244 名および免疫不全の 124 名。	HCV 抗体を EIA (第 2 世代) にて, 四つの HCV 抗原を recombinant immunoblot assay で測定した。	腎疾患患者は 7.9% に HCV 抗体陽性で健常人の 1.03% より高く, 特に糸球体腎炎患者で高かった (16.6%)。また, 特に Ccr が 30 mL/min 以上より以下で高かった (13% 対 2.7%)。HCV 感染が糸球体腎炎の病因に関与していることが示唆された。

論文コード	対象	方法	結果
23. Lomes LB, Nephron Clin Pract, 2008 コホート研究	CKD 患者 1,041 名	HCV 抗体と HCV-RNA および ALT を測定. HCV 陽性者と陰性者のリスクファクター, ALT レベルを比較検討した.	CKD 患者 1,041 名のうち HCV 陽性者は 3.9% で, その内 95% はウイルス血症であった. HCV 陽性輸血歴や静脈注射常習者が多く, ALT は高く, HCV genotype は 1 型が多かった.
24. Ocak S, J Clin Pract, 2006 観察研究	267 名の HCV 感染透析患者のうち 67 名の NIDDM と 200 名の非 DM.	第二世代 EIA 法および PCR-RNA を測定した. 透析患者における HCV 感染と NIDDM との関連を検討.	透析患者の HCV 抗体陽性は 12.7%, HCV-RNA 陽性は 10.1% であった. NIDDM では 20.8% で非 DM の 10% に比し高く, 透析歴は短かった (43.9 vs. 59.7).
25. Soma J, J Am Soc Nephrol, 2008 観察研究	3,643 名の腎生検例のうち 2,370 例を検索.	2,370 例の腎生検症例の HCV 感染を検討	II 型糖尿病患者の HCV 感染が高く (19.5%), 腎生検後の腎機能の低下は HCV 陽性例が陰性例より大きかった. 腎生検していない 545 例のうち HCV 陽性の 56 例で (10.3%) 蛋白尿が強かった.
26. Iwasa Y, Clin Exp Nephrol, 2008 観察研究	400 名の透析導入患者と 70,717 名の献血者を対象.	HCV 抗体検査を行った.	HCV 抗体陽性頻度は健常人では 0.15% であったのに対して透析導入患者では 7.3% であった. 男性, 高齢者, 糖尿病, 輸血歴で有意に高かった.
27. Bergman S, Am J Kidney Dis, 2005 前向き観察研究	末期腎不全患者で透析導入時の 860 名.	HCV 抗体検査を行い, 臨床的検討を行った.	HCV 抗体陽性率は 16.8% で, 透析導入時に HCV 抗体は 14.4% に陽性であった. HCV 抗体陽転化率は 2.5% であった. 特に若い男性で黒人, 薬物依存症で高かった.
28. Fissell RB, Kidney Int, 2004 前向き観察研究	DOPPS による世界 308 透析施設の透析患者の観察研究.	HCV 陽性頻度と陽性化率の検討.	HCV 陽性率は 13.5% で, 2.6% ~ 22.9% の間であった. HCV 陽性の増加は透析期間, 男性, 黒人, 糖尿病, HBV 感染, 腎移植, アルコールおよび薬物依存に関連していた. 観察期間中の 55.6% で陽性化はみられなかったが, 各国間で HCV 陽性頻度と陽性化率に差がみられた. 日本は HCV 陽性頻度は 14.8% で陽性化率は 3.0% であった.
29. Izopet J, J Med Virol, 2005 前向き観察研究	フランスの 23 透析施設の 1,323 名.	HCV 感染を HCV 抗体および HCV-RNA 検査で検討.	16.3% に HCV 陽性を認め, HCV の陽転化率は年間 0.4% であった.
30. Sypsa V, Am J Kidney Dis, 2005 コホート研究	5 透析施設の 562 名の透析患者を対象に検討.	HCV 抗体 (第 2, 第 3 世代) 測定, ALT レベルを測定し, 陽転化例は HCV-RNA を測定した.	HCV 抗体陽性者は 29% で, その内ウイルス血症は 67.5% であった. HCV 陽転化は 6.2/100 患者・年であった. HCV 陽性頻度が高い施設では HCV 陽転化の頻度が高い. HCV 陽転化時に ALT が 45 以上の上昇は 18.8% のみであった. ALT の異常から HCV 陽転化は 2 世代 EIA で 70 日 (36~210 日), 3 世代 EIA は 49 日 (27~119 日) であった. HCV-RNA では 2 世代 EIA および 3EIA よりそれぞれ 246 (91~350) 日および 154 (77~219) 日前に検出できた. 透析患者の HCV 感染の広い window 期から強力な感染コントロールが必要である.

論文コード	対象	方法	結果
31. Hoofnagle JH, Hepatology, 2002 その他	Review	Review	急性 HCV 肝炎では HCV-RNA は HCV 感染後 1~2 週で検出可能となり, 少なくとも 6 か月 HCV-RNA が持続すると慢性 HCV 肝炎である. 慢性化率は 55~85% である. ALT は感染後 2~8 週間で上がり始める. 症状は 3 から 12 週 (平均 7 週) に出現し, 同時か少し遅れて HCV 抗体が陽性となる. 慢性になると ALT が上昇し変動する. 免疫不全者では HCV 抗体が陰性のことがある.
32. Kumagai J, J Med Virol, 2005 前向き観察研究	透析 9 施設の 2,744 名の透析患者	4 年間 HCV-RNA 検査を定期的に行い HCV 感染を検討.	4 年間で HCV-RNA 陽性頻度は 12.9% から 15.7% に増加していた. この期間に 16 例の denovo HCV 感染がみられ 0.33%/年であった. 8 例は新しい感染で 3 例は再感染であった. 5 例は初回検査が window 期だったと考えられた. HCV 院内感染を減らすには HCV-RNA 検査が月 1 回必要である.
33. Fabrizi F, Nephrol Dial Transplant, 1994 前向き観察研究	235 例の透析患者 (185 例は HCV 陰性, 52 例は HCV 陽性).	6 か月おきに前透析患者の HCV 抗体を 29.5 か月 (6~49) 間追跡調査した.	観察開始時に 183 例は HCV 抗体陰性であったが, 2 例に陽転化がみられたのみであった. HCV 抗体陽性は観察期間中 HCV 抗体持続陽性であった. HCV-RNA は PCR で 41% が陽性であった. 予防策を遵守することにより HCV 抗体の陽転化は 0.44%/年と低かった.
34. KDIGO, Kidney Int, 2008 ガイドライン	KDIGO Guidline	KDIGO Guidline	1.2.2. 初期検査で HCV 抗体陰性だった患者では, 以後半年から 1 年間隔で再検査を酵素抗体法 (HCV 抗体検査) により行うことが推奨される.
35. Hanuka N, J Viral Hepat, 2002 前向き観察研究	310 透析患者	HCV 抗体と HCV-RNA, HCV genotype を測定.	透析患者の 14% が HCV 透析抗体が陽性でそのうち 86% に HCV-RNA 患者が陽性であった. HCV 抗体が陰性でも 9% は HCV-RNA 陽性であった. これらの患者はウイルス量が少なかった. 免疫不全症例ではウイルス量が少ない例があり注意が必要である.
36. Takeuchi T, Gastroenterol, 1999 その他	C 型肝炎ウイルスゲノム	リアルタイム PCR 検出システムを用いた.	リアルタイム PCR 検出システムの定量の幅は $10^1 \sim 10^8$ コピーであった. アンプリコアよりも 10~100 倍感度が高かった. HCV 抗体を有する慢性肝炎患者の 98%, 肝硬変患者の 95.8%, 肝癌患者の 100% にウイルスゲノムを検出できた.
37. Chevaliedz S, Int J Med Sci, 2006 その他	Review	Review	HCV の血清学的検査およびウイルス学的検査は HCV 感染の診断, 治療決定, 抗ウイルス治療のウイルス学的反応を評価するための管理に必要である. HCV-RNA assay には real time PCR の感度が優れている.
38. Courouze AM, Transfusion, 2000 観察研究	28 名の透析患者の 135 検体と HCV6 名抗体の陰性で HCV-RNA の陽性の献腎者 6 名.	HCV 抗体および HCV-RNA および HCV core 抗原を測定.	献腎者の 5 名は HCV core 抗原陽性であった. 透析患者の最初の 43 検体は HCV-RNA は陰性であった. HCV-RNA 陽性の 92 例のうち 81 例 (88%) は HCV core 抗原陽性であった. HCV1 感染から 2 日で HCV core 抗原が陽性となり, HCV 抗体は 50.8 日で陽性となった.
39. Bouzgarrou N, J Med Virol, 2005 観察研究	128 名の HCV 陽性および/または HCV-RNA 陽性の透析患者.	HCV core 抗原 EIA 法, HCV-RNA を RT-PCR で検査.	HCV core 抗原検査の感度は 84% で, 特異度は 89% であった. 安価で確実に特異性が高い.

文献

- 1) Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P : High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 54 : 151-156, 2000
- 2) Yuki N, Ishida H, Inoue T, Tabata T, Matushita Y, Kishimoto H, Kato M, Matuzawa M, Sasaki Y, Hayashi N, Hori M : Reappraisal of biochemical hepatitis C activity in hemodialysis patients. *J Clin Gastroenterol* 30 : 187-194, 2000
- 3) Guh JY, Lai YH, Yang CY, Chen SC, Chuang WL, Hsu TC, Chen HC, Chang WY, Tsai JH : Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 69 : 459-465, 1995
- 4) Cohen GA, Goffinet JA, Donabedian RK, Conn HO : Observation on decreased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients. *Ann Int Med* 84 : 275-280, 1976
- 5) Crawford DR, Reyna RS, Weiner MW : Effect of in vivo and vitro dialysis on plasma transaminase activity. *Nephron* 22 : 418-422, 1978
- 6) Ono K, Ono T, Matumata T : The pathogenesis of decreased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity in the plasma of hemodialysis patients : The role of vitamin B₆ deficiency. *Clin Nephrol* 43 : 405-408, 1995
- 7) Van Lente F, McHugh A, Pippenger CE : Carbonylation of Apo-Aspartate Aminotransferase : A possible mechanism for enzyme inactivation in uremic patients. *Clin Chem* 32 : 2107-2108, 1986
- 8) Heaf JG : Liver function tests and pyridoxine levels in uremia. *Nephron* 30 : 131-136, 1982
- 9) Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, Hayashi H, Yokozeki K, Kobayashi S, Irie Y : Hypoaminotransferemia in patients undergoing long-term hemodialysis : Clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 109 : 1295-1300, 1995
- 10) Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C : Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 11 : 1896-1902, 2000
- 11) Fabrizi F, Lunghi G, Audrulli S, Faranna P, Pagano A, Locatelli : Influence of hepatitis C virus viremia upon serum aminotransferase activity in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 1394-1398, 1997
- 12) Lopes EP, Gouveia EC, Albuquerque ACC, Sette LHBC, Mello LA, Moreira RC, Coelho MRCD : Determination of the cut-off value of serum alanine aminotransferase in patients with hepatitis C viremia. *J Clin Virology* 35 : 298-302, 2006
- 13) Perez RM, Ferreira AS, Medina-Pestana JO, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz ML : Is alanine aminotransferase a good marker of histologic hepatic damage in renal transplant patients with hepatitis C virus infection? *Clin Transplant* 19 : 622-625, 2005
- 14) Sterling RK, Syntal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, King AL, Post AB, Scott Mills A, Contes MJ, Shiffman ML : Chronic Hepatitis C Infection in Patients With End Stage Disease : Characterization of Liver Histology and Viral Load in Patients Awaiting Renal Transplantation. *Am J Gastroenterol* 94 : 3576-3582, 1999
- 15) Trevizoli JE, Menezes RP, Velasco LFR, Amorim R, Carvaiho MB, Mendes LS, Neto CJ, Des Macedo JR, Assis Rocha Neves F : Hepatitis C is less aggressive in hemodialysis patients than in nonuremic patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1385-1390, 2008
- 16) Salama G, Rostaing L, Sandres K, Izopet J : Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units : a multicenter study. *J Med Virol* 61 : 44-51, 2000
- 17) Sabry AA, Sobh MA, Irving WL, Grabowska A, Wagner BE, Fox S, Kubesia G, El Nahas AM : A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and Glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 17 : 239-245, 2002
- 18) Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CB, Hartwell P, Causer W, Corey L, Wener MH, Aippers CE, Willson R : Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 328 : 465-470, 1993
- 19) Ohta S, Yokoyama H, Furuichi K, Segawa C, Hisada Y, Wada T, Takasawa K, Kobayashi K : Clinicopathologic feature of glomerular lesion associated with hepatitis C virus infection in Japan. *Clin Exp Nephrol* 1 : 216-224, 1997
- 20) Kamar N, Izopet J, Alric L, Guilbeaud-Frugier C, Rostaing L : Hepatitis C virus-related kidney disease : an overview. *Clin Nephrol* 69 : 149-160, 2008
- 21) Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Ramuzzi G : Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 : 207-220, 2009
- 22) Darcia-Valdecases J, Baml C, Garcia F, Cerazo S, Umana WO, Albertini BV, Kimmei PL : Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 5 : 186-192, 1994
- 23) Lemos LB, Perez RM, Lemos MM, Draibe SA, Silva IS, Silva AE, Ferraz ML : Hepatitis C among predialysis patients : Prevalence and characteristic in a large Cohort of patients. *Nephron Clin Pract* 108 : c135-c140, 2008
- 24) Ocak S, Duran N, Kaya N, Emir I : Seroprevalence of hepatitis C in patients with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic on hemodialysis. *J Clin Pract* 60 : 670-674, 2006

- 25) Soma J, Saito T, Taguma Y, Chiba S, Sato H, Sugimura K, Ogawa S, Ito S : High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11 : 690-699, 2000
- 26) Iwasa Y, Otsubo S, Sugi O, Sato K, Asamiya Y, Eguchi A, Iwasaki T, Matuda N, Kikuchi K, Ikebe N, Miwa N, Kimata N, Uchida K, Uchida S, Nitta K, Akiba T : Patterns in the prevalence of hepatitis C virus infection at the start of hemodialysis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 12 : 53-57, 2008
- 27) Bergman S, Accortt N, Tumer A, Glaze J : Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am J Kidney Dis* 45 : 684-689, 2005
- 28) Fissell RB, Bergg-Gresham JL, Woods JD, Jadouel M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young EW : Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion on hemodialysis units from three continents : The DOPPS. *Kidney Int* 65 : 2335-2342, 2004
- 29) Izopet J, Sanders-Sauno K, Kamar N, Salama N, Dubois M, Pasquier C, Rostaing L : Incidence of HCV infection in French hemodialysis units : A prospective study. *J Med Virol* 77 : 70-76, 2005
- 30) Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A, Skoutelis G, Moutafis S, Hadlikonstantinou V, Kakavas J, Kalapothaki V, Boleites J, Hatzakis A : Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 : 334-346, 2005
- 31) Hoofnagle JH : Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 36 : S21-S29, 2002
- 32) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, Katayama J, Tatsukawa Y, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H : Hepatitis C virus infection in 2744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J Med Virol* 76 : 498-502, 2005
- 33) Fabrizi F, Lungi G, Guarnori I, Raffaele L, Crepardi M, Pagona A, Locatelli F : Incidence of seroconversion for hepatitis C virus in chronic haemodialysis patients : a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 1611-1615, 1994
- 34) KDIGO : KDIGO Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 73(Suppl 109) : S10-S19, 2008
- 35) Hanuka N, Sikuler D, Tovbin D, Mostoslavsky M, Hausman M, Orgel M, Yaari A, Shemer-Avni Y : Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. *J Viral Hepat* 9 : 141-145, 2002
- 36) Takeuchi T, Katsume A, Tanaka T, Abe A, Inoue K, Koyahara K, Kawaguchi R, Tanaka S, Kohara M : Real-time detection system for quantification of hepatitis C virus genome. *Gastroenterol* 116 : 636-642, 1999
- 37) Chevaliez S, Pawlotsky JM : Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 3 : 35-40, 2006
- 38) Courouce AM, LeMarrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, Simon N : Efficacy of HCV core antigen detection during the preserconversion period. *Transfusion* 40 : 1193-1220, 2000
- 39) Bouzgarrou N, Fodha I, Orthman SB, Achour A, Grattard F, Trabelsi A, Pozzetto B : Evaluation of a total core antigen assay for the diagnosis of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *J Med Virol* 77 : 502-508, 2005

参考資料

- 1) 泉 並木 編 : C 型・B 型肝炎, 肝癌の診療. 南江堂, 東京, 2008
- 2) 日本肝臓学会 編 : 慢性肝炎の治療ガイド 2008. 文光堂, 東京, 2008
- 3) 日本消化器病学会関連研究会 肝臓機能研究会 編. 肝炎ウイルスマーカー・肝機能検査法の選択基準. 文光堂, 2007
- 4) 厚生労働省科学特別研究事業「C 型肝炎の診療ガイドライン策定について」に関する研究班. C 型肝炎診療ガイドライン. 医学書院, 2007
- 5) KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 73(Suppl 109) : S10-S19, 2008
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会 編 : わが国の慢性透析療法の現況. 2008 年 12 月 31 日
- 7) 平成 19 年度厚生労働省科学研究費補助金 (肝炎等克服 1 緊急対策研究事業) 透析施設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 (三訂版), 平成 20 年
- 8) 厚生労働省科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策事業. 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究. 平成 19 年度総括研究報告書 分担研究報告書. 2008 年 3 月

2. 透析患者における C 型肝炎患者の管理（血液検査や画像診断の方法や頻度など）

【ステートメント】

1. 腎機能正常者と同様に HCV 感染透析患者の肝臓評価には、肝生検が最も信頼できる方法であり、特に、移植を考慮している場合、実施することが望ましい。（エビデンスレベル：Low, 推奨度：弱）
2. HCV 感染透析患者は HCV 非感染透析患者に比して、有意に生命予後が不良である。（エビデンスレベル：High, 推奨度：なし）
3. HCV 感染透析患者では、肝硬変の同定、肝細胞癌の早期発見を目的とした定期的なフォローアップを実施することを推奨する。（エビデンスレベル：High, 推奨度：強）
4. 鉄は肝細胞障害性を有し、過剰な肝内鉄沈着が C 型慢性肝炎の増悪因子であり、肝発癌促進に作用することを考慮すると、HCV 感染透析患者における鉄剤投与に際しては、鉄過剰状態にならないようにすることが望ましい。（エビデンスレベル：Low, 推奨度：弱）

【解 説】

1. HCV 感染透析患者の肝臓評価

腎機能正常者と同様に HCV 感染透析患者の肝臓評価には、肝生検が最も信頼できる方法であり、特に、移植を考慮している場合、実施することが望ましい。（エビデンスレベル：Low, 推奨度：弱）

透析患者では、HCV 感染においてもトランスアミナーゼが低値をとることが多く、HCV 感染透析患者の肝臓評価には、腎機能正常者でもそうであるが、肝生検がもっとも信頼できる方法である。

HCV 感染透析患者の肝臓組織病変については、炎症、線維化が腎機能正常者よりも少ないとする報告が多い¹⁻⁵⁾。Cotler ら³⁾は、HCV 感染透析患者では、腎機能正常の C 型肝炎患者と比べて炎症、bridging fibrosis、肝硬変ともに少ないことを示している。ほかに肝生検による組織学的検討で Shiavon ら⁴⁾や、Hu ら⁶⁾は stage III、IV の高度の線維化が腎機能正常者と比べて有意に少ないと報告している。また、Sterling ら⁷⁾は肝線維化と肝硬変の程度が ALT 正常の C 型肝炎の腎機能正常者と同程度であるが、ALT 高値例よりも軽いとした。また、感染期間で補正した肝線維化の進行速度が比較的遅いことも報告されている⁸⁾。一方、de Paula Farah ら⁹⁾のように、HCV 感染透析患者は HCV 感染腎機能正常者と、肝組織上、線維化、炎症ともに同等であるとする報告もある。

腎移植前の HCV 感染透析患者の肝組織学的検討では、高度の線維化ないし肝硬変が 5.5~32% に認められ、肝硬変は 0~24% に認められている^{2,3,5-8,10,11)}。移植前の肝生検で肝硬変である透析患者の移植後 10 年の生存率が 26% と低値であり、独立した予後不良因子であることが示され、肝硬変は腎移植には禁忌と考えられる¹²⁾。また、移植前 HCV 感染があると移植後の肝障害が高率（5 倍）となること¹³⁾、HCV 感染腎移植患者では肝病変の進行が腎機能正常の HCV 感染患者よりも早いこと¹⁴⁾なども明らかにされている。そして、血液検査とこれらの肝組織学的変化とは相関しないことより、腎移植前に肝生検を施行して、肝組織学的病変を把握しておくことが必要である^{5,7,10,11,15,16)}。

透析患者では、経皮的肝生検が安全に行えるとする報告があるが¹⁷⁾、一般的には、出血のリスクが増大する。経肝静脈の肝生検が安全であるが、一般化されてはいない。

2. HCV 感染患者の予後

HCV 感染透析患者は HCV 非感染透析患者に比して、有意に生命予後が不良である。(エビデンスレベル: High, 推奨度: なし)

透析患者の HCV 感染は 90% 以上が慢性肝炎につながる¹⁸⁾。長期透析患者の増加により、透析患者の HCV 感染の予後に及ぼす影響は重要な課題となってきた。

多くの研究が、HCV 感染透析患者の生命予後が C 型肝炎を有しない透析患者よりも有意に不良であることを示している¹⁹⁻²⁵⁾。Fabrizi ら²⁶⁾のメタアナリシスでは、七つの臨床研究 11,589 例の検討で、相対リスク 1.34 で HCV 感染透析患者の生命予後が HCV 非感染透析患者に比して有意に不良であることが示されている。死亡原因でも、肝細胞癌や肝硬変など肝疾患に関連したものが、5.89 倍多い。

HCV 感染透析患者のうち、肝硬変の割合は、1.3%~12.5%と報告により幅がある^{10,11,16,27)}。秋葉ら²⁸⁾の調査では HCV 抗体陽性透析患者 1,000 人あたり、年間 8.57 人の肝硬変を認めている。

HCV 感染透析患者の肝予後に関して、腎機能正常者と比べてよいとする報告が散見される。Okuda ら²⁹⁾は 189 例の HCV 感染透析患者は対照群と比して、肝硬変に進行した例がなかったことを示した。また、Ishida ら³⁰⁾は、6,366 名の透析患者のアンケート調査で、肝細胞癌が 1.8%、肝硬変が 8.6%に認められ、腎機能正常者よりもいずれも発生率が低いことを報告した。一方、肝疾患の進行に関して、Espinosa ら³¹⁾による 8 年間の前向きコホート調査によると、透析患者では、最初の ALT 上昇から平均 7 年で肝硬変へ進行し、一般より早いとする報告もあり、一定していない。

一般に HCV 感染者では肝細胞癌の発生は肝線維化の程度に比例し、最も線維化の高度な肝硬変では年率約 8% で肝細胞癌が発生することが報告されているが³²⁾、HCV 感染透析患者における肝細胞癌発生率の詳細な報告はない。Nakayama ら²⁰⁾は 6 年間にわたる HCV 抗体陽性透析患者 276 例の観察で、観察終了時には 30 例の肝硬変、8 例の肝細胞癌がみられたと報告しているが、大多数の肝細胞癌が肝硬変に発生したと仮定すると、少なくとも年率 4% 以上で肝硬変からの肝細胞癌の発生がみられることになる。276 例中 30 例 (13.2%) に肝硬変がみられたことは、肝硬変への進展は非透析患者とほとんど変わらないと考えられる。

透析患者では、一般人に比して悪性腫瘍の発生頻度、死亡率が高いとする報告が多い。イタリアからの報告では、透析患者の肝細胞癌の発症が腎機能正常者の 2.41 倍であることが報告されている³³⁾。わが国の沖縄での検討では、透析患者の癌罹患率は男性で 2.48 倍、女性で 3.99 倍であるが、肝細胞癌に関しては、男性では一般人と同頻度、女性では一般人より少ないことが報告されている³⁴⁾。HCV 感染透析患者 233 例の前向きコホート調査では、10 年間に 3 例の肝細胞癌の発症 (0.53%/年) が³⁵⁾、67,970 例のアンケート調査においては、3 年間の HCV 感染透析患者 1,000 人・年あたり、肝細胞癌の発症は 3.87 人と報告されている²⁸⁾。

1999 年末における、わが国の透析療法の現況によると、HCV 抗体陽性患者、HCV-RNA 陽性透析患者の肝硬変合併率は、各々 8.25%、11.84%、肝細胞癌の合併率は各々 2.16%、2.59%、HCV 抗体と HBs 抗原がともに陽性であると、肝硬変合併率は 12.2%、肝細胞癌合併率は 2.7%となる³⁶⁾。HBV と HCV の重複感染は、腎機能正常者でも肝障害が強くみられるが、HCV 感染透析患者においても同様のことが認められるので⁸⁾、特に嚴重な経過観察が必要である。

これまでに、厳密に HCV 感染透析患者と HCV 感染腎機能正常者の生命予後を比較したコントロール研究はない。透析患者の生命予後が一般人よりも不良であることを考慮するとその評価は難しい面もある。

HCV 感染透析患者の治療介入による予後改善効果については報告がない。

ウイルス量に関しては、透析患者で少ないという報告^{37,38)}と変わらないとする報告^{2,39)}、むしろ多いとする報告⁶⁾があり、一定していない。Furusyo ら³⁸⁾は、3 年間の経過で、Okuda ら²⁹⁾は 10 年間の経過で、透析患者では、ウイルス量が低下するのに対して、対照群では変化しないことを報告した。

生命予後以外の合併症に関して、HCV 感染透析患者 5,737 例と透析開始月をマッチさせた HCV 非感染透析患者 11,228 例の比較では、HCV 感染透析患者の方が、高血圧、B 型肝炎、肝硬変、消耗、貧血、HIV 感染が多く、冠動脈疾患、脳卒中が少なかった。しかし、冠動脈疾患に関しては、この結果と反対に HCV 感染透析患者の方が多いとする報告もみられる⁴⁰⁾。

3. フォローアップ

HCV 感染透析患者では、肝硬変の同定、肝細胞癌の早期発見を目的とした定期的なフォローアップを実施することを推奨する。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)

HCV 感染透析患者では肝硬変、肝細胞癌の発症が HCV 非感染患者透析患者より多く、HCV 感染透析患者では、肝硬変の同定、肝細胞癌の早期発見を目的とした定期的なフォローアップが必要である。

肝障害の進展(肝線維化、肝硬変、肝細胞癌)をみるための検査としては、AST、ALT、 γ -GTP、総ビリルビン、アルブミン、血小板数、AST/血小板数比などの血液検査および腹部超音波や造影 CT などの画像検査などがある。

AST、ALT は肝障害の有無にかかわらず透析患者では低値を呈することから、透析患者のフォローアップには AST、ALT のほかに、特に肝線維化を反映する血液検査が必要である。一般の C 型慢性肝炎患者では血小板数が肝の線維化を反映することが報告されている⁴¹⁾。血小板数は透析患者においても肝の線維化のマーカーとして有用である⁴⁾。HCV 感染透析患者では、HCV 非感染透析患者に比べて有意に血小板が経年的に減少するとともに、ALT の上昇と血小板の減少が経年変化でも関連あることが報告されている⁴²⁾。

一般に肝線維化のマーカーとして、血小板低値とともに AST 高値が関連しており、AST (IU/L)/血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$) 比が有用であるが、透析患者でもこのマーカーは有用で、0.40 未満では線維化が少なく、0.95 以上は線維化を示唆する^{4,7)}。

肝硬変合併例では、血小板低値のほかに、ALT 高値、アルブミン低値、総コレステロール低値、白血球低値を示すことが報告されている³⁶⁾。

超音波検査による肝障害の診断は透析患者においても有用とされ、ヒアルロン酸、血小板数も超音波検査の所見に相関する³⁵⁾。

肝細胞癌の腫瘍マーカーである、 α フェトプロテイン、および PIVKA-II は、腎機能正常者と同様に解釈できる^{43,44)}。

透析患者では腎機能正常者と同様に、HCV 抗体陽性患者でも、HCV-RNA が陰性の患者が一定の割合いるので、HCV 抗体陽性の場合、HCV-RNA 検査をする必要がある。

フォローアップのための検査の測定頻度に関するエビデンスはない。

わが国の透析患者のウイルス肝炎に対する検査の施行状況の実態に関しては、特に肝細胞癌発見のための検査について、2009 年に全国調査されている⁴⁷⁾。それによると、80%の施設で肝炎ウイルス陽性患者に対して定期的なエコー、CT などの画像検査が行われており、検査の頻度は、年 1 回未満 5.4%、年 1 回 56.5%、年 2 回 28.8%、年 3 回以上 9.3%と年 1 回が最多であった。また、腫瘍マーカー検査を定期的に行っている施設は 48.9%にとどまっており、今後、ガイドラインに沿ったフォローアップの計画や体制が整備されることを期待したい。

KDIGO のガイドラインでは、肝硬変のある患者では半年ごと、肝硬変のない患者では 1 年ごとの HCV に関連した合併症(肝硬変、肝細胞癌など)に関する検査を行うこととされている⁴⁵⁾。

一方、本ワーキンググループでは、日本肝臓学会で推奨している C 型慢性肝炎患者のフォローアップ⁴⁶⁾に準じて、肝細胞癌発見のために次のようなフォローアップ案を提案する。

慢性肝炎患者、血小板数が 10 万/ μL 以上の患者

検査: AFP, PIVKA-II, 腹部超音波検査 (半年~1 年に 1 回程度)

肝硬変患者、血小板数が 10 万/ μL 未満の患者

検査: AFP, PIVKA-II, 腹部超音波検査 (3 か月に 1 回程度)

造影 CT (半年に 1 回程度)

なお、造影 CT が行えない場合や診断に苦慮する場合、透析患者では原則として使用せず他の検査で代替すべきとされている少量のガドリニウムを含む EOB-MRI 検査を考慮する。

いずれの場合も、AFP が高値の場合、AFP-L3 分画検査を考慮する。

4. 鉄剤の投与

鉄は肝細胞障害性を有し、過剰な肝内鉄沈着が C 型慢性肝炎の増悪因子であり、肝発癌促進に作用する可能性を考慮すると、HCV 感染透析患者における鉄剤投与に際しては、鉄過剰状態にならないようにすることが望ましい。(エビデンスレベル：Low, 推奨度：弱)

鉄はヘモグロビン合成に必須の微量元素であり、腎性貧血管理上、鉄欠乏に対する鉄剤の投与は慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドラインにも、必要な処置として記載されている⁴⁸⁾。

血中の余剰な鉄は肝臓に蓄えられる。肝臓に蓄えられた鉄は必要に応じて肝臓から血中に放出される。鉄は肝細胞障害性を有し、過剰な肝内鉄沈着が C 型慢性肝炎の増悪因子であり、肝発癌促進に作用することが明らかにされている。C 型慢性肝炎患者では肝組織への鉄の過剰沈着が認められ、肝細胞障害、脂肪変性、線維化、発癌などの各段階に鉄依存性の酸化ストレスが関与することが指摘されている。また、肝臓への鉄の沈着はインターフェロンへの反応性の低下にも関連することが、腎機能正常者で報告されている⁴⁹⁾。さらに、C 型肝炎患者に鉄枯渇療法を行うと、有意に肝細胞癌の発生が減少することが報告されている⁵⁰⁾。

血液透析患者においても HCV 抗体陽性例では血清フェリチン値と AST, ALT 値には有意の正相関が認められる⁵¹⁾。透析患者において HCV 感染患者に対する鉄剤の肝障害への影響を検討した大規模な臨床研究はない。少数例の検討であるが、栗原ら⁵²⁾は HCV 抗体陽性透析患者に静注用鉄剤を血清フェリチン値 200~300 ng/mL を目標として、1 年間投与し、肝機能の経過を観察し、HCV 抗体陰性透析患者と比較している。これによると、HCV 抗体陽性患者 7 例中 2 例で AST, ALT が上昇したが、強力ミノファーゲン C の投与により改善しており、ウイルス量、コリンエステラーゼ、血小板など他のマーカーには変化がなく、HCV 抗体陽性患者への鉄剤投与は安全であると報告した。しかし、彼らの研究では、組織学的な検討はされていず、長期の影響も不明である。また、Kato ら⁵³⁾は、HCV 感染透析患者では、酸化ストレスのマーカーが高く、鉄剤投与により、さらに酸化ストレスマーカーが増加することを示した。

一方で、HCV 感染透析患者では、内因性のエリスロポエチン濃度が高く、エリスロポエチンの必要量が少ないことが示されている⁵⁴⁾。これは、肝細胞の再生の過程で、肝細胞からのエリスロポエチンの産生が増加するためとされる。また、同じ報告で、鉄剤の投与も少なく済むことが示されている。これは、肝細胞が炎症により、細胞内に貯蔵された鉄が血中に放出され、フェリチンが増加することによると考えられる。

以上より、HCV 感染透析患者における鉄剤投与に際しては、鉄過剰状態にならないように留意すべきである。したがって、HCV 感染透析患者の場合、鉄剤の投与は ESA 製剤の最大投与量を使用しても貧血が改善しない場合に限定すべきである。

なお、静注鉄剤は添付文書上、重篤な肝障害を有する場合は投与禁忌となっている。

【アブストラクトテーブル】

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
1	Espinosa M, Clin Nephrol, 2000 症例対照	1997 年 12 月 31 日現在, 維持透析を行っている症例 251 名. 肝炎なしが 218 例, HCV 抗体陽性 HCV-RNA 陰性 9 例, HCV 抗体, HCV-RNA いずれも陽性が 24 例. その他 88 例が腎機能正常の対照群.	血液生化学検査を月 1 回施行. 各群での ALT を比較検討	ALT は透析患者で正常対照より低い. 透析患者間では, C 型肝炎のあるほうがない群よりも高い. 透析患者の ALT の正常値の上限は平均 ± 2 SD で, 27 IU/mL が透析患者の正常値に相当する.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
2	Alric L, Gastroenterol, 2002 コホート	感染時期, 性, 年齢などをマッチさせた C 型肝炎の腎移植患者 30 例, 透析患者 30, 非腎疾患患者 30 例.	肝生検組織像を比較, 腎移植患者と非腎疾患患者は間隔をあけて 2 回肝生検	肝組織像における線維化が, 腎移植患者, 透析患者では軽い. 腎移植患者では, 2 回の肝生検における線維化の進行も非腎疾患患者よりも遅い. ウイルス量は同程度.
3	Cotler SJ, J Clin Gastroenterol, 2002 症例対照	腎移植待機中の透析患者 46 例と年齢, 性, 人種をマッチさせたコントロール 46 例	肝生検所見の比較, 肝生検所見と非侵襲的検査との関連性を検討	透析患者は肝生検上, 炎症所見が軽く, 肝硬変ないし bridging fibrosis が少ない (13% vs. 30%).
4	Shiavon LL, Hepatology, 2007 コホート	1993~2006年にHCVで登録され透析患者455名のうち, 肝生検を施行し, 生検半年以内の血液データがそろった 203 例	肝生検の線維化のグレードと血液検査の関連を後ろ向きに検討した.	F2-F4 は 23.7% にみられ, AST 高値, 血小板低値が有意な独立変数. AST/血小板が有用な指標で, 0.40 未満では, 線維化は少なく (PPV 93%), 0.95 以上は線維化を示唆する (PPV 66%). F3-F4 の頻度は少なく, 透析患者では, 肝線維化が軽い.
5	Trevizoli JE, Clin J Am Soc Nephrol, 2008 ¹ 症例対照	腎臓移植待機中の 36 例の HCV 透析患者と性, 年齢, 感染時期をマッチさせて 37 例の HCV 腎機能正常患者	肝機能検査, 肝生検所見の炎症, 線維化を比較	ALT は透析患者で有意に低い. ウイルス量も有意に少ない. 肝生検所見で, 炎症, 線維化が透析患者で有意に軽度. 炎症は約 1/4 になる. ALT と線維化は相関しない. 肝生検が肝臓評価に有用.
6	Hu KQ, Am J Gastroenterol, 2005 単一施設の症例対照	1999~2003年の単一施設で移植待機中のHCV透析患者91例と年齢, 性, アルコール歴, HCV感染期間をマッチさせた腎機能正常 (Cr<1.3 mg/dL) のHCV患者159例	血液検査, 肝生検所見を比較検討	透析患者の C 型肝炎は, DM の比率が高く, 肥満が少なく, 脂肪変性, 高度の肝線維化が少なく, 肝脂肪変性および血小板減少は透析患者の高度の肝線維化に関連する. AFP 高値は高度の線維化に関連なし.
7	Sterling RK, Am J Gastroenterol, 1999 症例対照	腎移植待機患者で, HCV 陽性の 50 例. 腎機能正常の HCV 陽性透析患者, ALT 正常 43 例と ALT 高値 43 例を対照とした.	肝生検組織と HCV-RNA の titer との関連を検討	透析患者は 94% が ALT 正常で, HCV-RNA 量は対照よりも高値. 肝生検の組織学的活動度 (線維化と肝硬変の割合 (22%) は, ALT 正常の対照と同程度で, ALT 高値の対照より軽度. 透析患者で線維化の軽重と ALT, HCV-RNA 量, 透析歴, HCV に曝露されてからの期間には, 差がない. 透析患者の肝障害の評価には肝生検が必須である.
8	Becker VR, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009 症例対照	移植前の評価をした HCV 感染透析患者 214 名	肝生検を施行し, 線維化の程度と関連する因子を検討	肝線維化と関連する独立した因子は, 感染期間, 感染した際の年齢, HBV との重複感染, AST 値であった. 線維化進行速度は 0.09 fibrosis unit/年
9	de Paula Farah K, Nephrol Dial Transplant, 2007 症例対照	HCV 抗体, HCV-RNA 陽性の透析患者 72 名と献血者 65 名	検査結果, HCV のジェノタイプ, 肝生検所見を比較	Genotype 1 が最多, genotype 2 の割合が透析患者では多い. 肝生検の炎症, 線維化は同等だが, トランスアミナーゼ (ALT, AST) は透析患者で低い. 透析患者では, 鉄沈着が多かった. 肝生検で重篤な合併症が 13.2% と多かった.
10	Martin P, Transplantation, 2000 症例対照	腎移植待機 HCV 患者 37 例, うち, 透析患者 28 例と保存期腎不全患者 9 例. 罹病期間は平均 14.4 年	肝生検所見と他の因子との関連を検討	全例で生検上, 肝障害あり. 透析患者では保存期よりも軽度. 線維化は透析患者の 79% で, 肝硬変も 3 例 (11%). トランスアミナーゼレベルと肝組織は相関しない.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
11	Pol S, Kidney Int, 1993 症例対照	61 例の腎移植待機患者で, HCV 抗体陽性患者	HCV-RNA, 肝機能検査を施行. トランスアミナーゼは正常上限の 1.5 倍以上を高値とした. 17 例は肝生検施行.	52 例 (85.2%) で HCV-RNA 陽性. 高トランスアミナーゼ (正常上限の 1.5 倍) 血症は 30.8%. 肝生検は 16 例中 14 例で慢性肝炎, うち 2 例で肝硬変. HCV-RNA 陽性の 15 例中 14 例で肝生検上慢性肝炎. HCV-RNA 陽性の 15 例中高トランスアミナーゼ血症は 4 例 (26.7%).
12	Mathurin P, Hepatology, 1999 コホート	834 名の腎移植患者. うち, 128 名が HBs 抗原陽性 128 名, HCV 抗体陽性 216 名, いずれも陰性 490 名	10 年間の生存, 移植腎生着率を比較	5 年では, 生存率に差がないが, 10 年で有意差あり. 年齢, 移植年, 肝生検で診断した肝硬変, HCV 抗体の存在が独立した危険因子. 症例対照では, HCV 抗体, HBs 抗原が生存, 移植腎生着率に独立して関与.
13	Gentil MA, Nephrol Dial Transplant, 1999 後ろ向きコホート	死体腎移植を受けた 335 例のうち移植前と後に HCV 抗体検査をした 320 例 (HCV 抗体陽性が 85 例 26.6%)	腎予後, 生命予後を HCV 抗体陽性群と陰性群で比較	腎生存率, 生存率いずれも HCV 抗体陽性群の方が有意に低い. 多変量解析でも, HCV 抗体陽性が独立した予後不良因子 (腎予後 3.0, 生命予後 3.1). 主要な死因は肝臓疾患や感染症でなく, 心血管病.
14	Zylberberg H, Nephrol Dial Transplant, 2002 症例対照	HCV-RNA 陽性の腎移植患者 28 名と HCV-RNA 陽性のコントロール 28 名	平均 7 年の間隔で肝生検を施行し, 肝病変の進行を比較した.	腎移植患者のほうが有意に肝組織の肝炎の活動性, 線維化の進行が早い. 腎移植患者では 6 名が肝硬変へ進行し, 3 名が死亡. 対照は 1 名が肝硬変となり, 死亡はなし.
15	Caramelo C, Am J Kidney Dis, 1993 症例対照	肝生検を施行した 33 名の HCV 抗体陽性の透析患者	肝組織病変と臨床データの関連を検索	4/33 で肝硬変ないし線維化. 肝組織と検査データは相関しない.
16	al-Wakeel J, Nephrol Dial Transplant, 1996 症例対照	83 例の透析患者のうち, HBs 抗原陰性で HCV 抗体陽性の 19 例 (8 例は透析開始時より HCV 抗体陽性, 11 例は透析施行中に陽性となった)	17 例で肝生検施行. トランスアミナーゼは正常上限の 1.5 倍以上高値を有意とする.	肝生検時 3 例のみが肝機能異常. 1 例が肝硬変, 2 例が CAH, 4 例が CPH, 3 例が非特異的变化, 3 例がヘモジデロシス, 4 例が正常. 輸血のない 4 例は肝生検では, 軽い変化ないし正常. 肝機能と肝生検の結果は一致しない. 肝生検が HCV 抗体陽性の透析患者の予後を評価するのに唯一確かな方法.
17	Pawa S, Clin Gastroenterol Hepatol, 2007 症例対照	78 人の HCV 透析患者と性, 年齢, 人種をマッチさせた 241 人の非腎不全の HCV 患者	1996~2004 年に施行された肝生検の合併症の比較	透析患者でも, 副作用の出現は増加せず, 安全に肝生検ができる. 出血時間の測定や AVP は不要である.
18	Simon N, Kidney Int, 1994 コホート	一施設で 1980~1992 年の間に, 一年以上経過観察した透析患者 217 例	肝機能, HCV 抗体, HCV-RNA をフォローアップ	217 例中 nonA, nonB 肝炎が 86 例みられ, そのうち 67 例が HCV 抗体陽性で, 90% 以上は慢性化. 45 例は透析中の新規発症で, 1 例を除き, 慢性化した.
19	Kalantar-Zede K, J Am Soc Nephrol, 2007 コホート研究	アメリカデータベースに登録された透析施設の外来患者で 3 年間隔で HCV 抗体検査を受けた 13,644 名の透析患者	HCV 抗体の有無で 3 年間の生存率, 心血管病死を比較. 出血時間を測定せず, AVP も投与しなかった.	HCV 抗体陽性率は 12% で, HCV 抗体陽性だと, 生命予後が 1.25 倍悪化する. 透析歴の短い群でその比が大きい. 心疾患死も多い.
20	Nakayama E, J Am Soc Nephrol, 2000 前向きコホート	16 施設 1,470 人の透析患者. うち HCV 抗体陽性患者 276 名, 陰性患者 1,194 名	6 年間にわたり, 死亡, 肝硬変, 肝細胞癌の発生を調査	6 年間の死亡率は HCV 抗体陽性患者のほうが陰性患者よりも有意に高い (33.0% vs. 23.2%). 死亡の補正相対危険比は 1.57 で有意. 死亡の原因として, 肝細胞癌, 肝硬変が多かった.
21	Stehman-Breen CO, Am J Kidney Dis, 1998 前向きコホート	1992 年に 6 か月以上透析を継続している 200 例. うち, 44 例が HCV 抗体陽性, 35 例が HCV-RNA 陽性.	1996 年にスクリーニングを行い, 死亡, 移植, 追跡不能となるまで, あるいは 1997 年までフォローアップした.	年齢, 透析歴, 移植, 人種で adjust すると, HCV-RNA 陽性患者で, 1.78 倍, HCV 抗体陽性で 1.97 倍, 有意に死亡率が高い. HCV 抗体陽性, HCV-RNA 陰性の 4 名は 4 年たっても, HCV-RNA は陰性が続いた.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
22	Pereira BJ, Kidney Int, 1998 症例対照	腎移植待機リストに 載った HCV 抗体陽 性透析患者 287 名と 対照の HCV 抗体陰 性透析患者	平均 73 か月フォロー アップして, 予後を比 較. 腎移植した患者と 透析を継続した患者も 含めた.	HCV 抗体陽性患者の相対リスクは全 死亡で 1.41, 肝臓疾患あるいは感染症 による死亡で 2.39. 腎移植は長期 (半 年~4 年) の生命予後がよいが, その効 果は HCV 抗体の有無に影響されない.
23	Goodkin DA, J Am Soc Nephrol, 2003 コホート	米, 欧, 日 7 か国 8,615 名の透析患者	合併症, 死亡を最長 5 年間フォローアップ	C 型肝炎は US で 7.4%, 欧で 11.5%, 日で 13.4%. C 型肝炎は独立した予後 決定因子 (リスク比 1.17)
24	Di Napoli A, Am J Kidney Dis, 2006 コホート研究	1995~2003 年に登 録された 6,412 名の 患者	HCV 抗体を継続して測 定し, 陽性率, 陽転率, 生存率を 9 年間調査	陽性率は 30.6→15.1%へ低下. 陽転率 は最初の年から約 2%低下し, その後 は一定. 9 年間の生命予後に関して HCV 陽性あるいは陽転は他の因子を 調整してハザード比が 1.29.
25	Nakai S, Ther Apher Dial, 2002 コホート	1999 年末に日本透 析医学会のアンケート 調査に登録された 206,134 名のうち, HCV-RNA/HCV 抗 体調査は 32,245 名, 肝硬変/肝細胞がん 調査は 78,316 名	HCV-RNA/HCV 抗体, 肝硬変/肝細胞がんの有 無で 1 年生存に関する 相対危険比を性, 年齢, 透析歴, DM の有無で 補正して比較.	1 年生存の相対危険比は HCV-RNA 陽 性で陰性に対して 1.366 と HCV 抗体 陽性で陰性に対して 1.201. 肝硬変あ り/肝細胞がんなしで 2.892, 肝硬変な し/肝細胞がんありで 4.868, 肝硬変あ り/肝臓がんありで 62.07 となる.
26	Fabrizi F, J Viral Hepat, 2007 メタアナリシス	HCV 透析患者の予 後を検討した七つの 臨床研究 (二つの症 例対照研究と五つの コホート研究) をメ タアナリシス, 11,589 例	観察期間は 24~96 か 月. 一次エンドポイン トは全死亡, 二次エン ドポイントは, 肝疾患, 心血管病, 感染症によ る死亡を HCV 抗体陽 性群と陰性群を比較	HCV 抗体の存在は, 生命予後のリスク 因子となる (相対リスク 1.34). 死亡 原因では, 肝臓がんと肝硬変が非 HCV 患者よりも多かった. 肝疾患に関連し た死亡は 5.89 倍高かった.
27	Al Meshari K, Am J Kidney Dis, 1995 記述	HCV 抗体あるいは HCV-RNA 陽性透 析患者 55 名	43 例が肝生検	30 例 (70%) で慢性肝炎の所見で, う ち 3 例が肝硬変, 10 例 (23%) は非特 異的变化, 3 例 (7%) が正常.
28	秋葉 隆, 透析会誌, 1994 症例対照	血液透析患者 67,970 名, CAPD 患 者 3,188 名	1993 年に日本透析医学 会の施設会員 2,309 施 設へアンケート調査	3 年間に経験した肝硬変は HCV 抗体 陽性患者 1,000 人 1 年あたり 8.57 人, 肝臓がんは HCV 抗体陽性患者 1,000 人 1 年あたり 3.87 人であった.
29	Okuda K, World J Gastroenterol, 2004 症例対照	189 例の HCV 抗体 陽性透析患者. 年 齢, 性, 観察期間を マッチさせた対照例 が 2 倍.	4 年以上経過 (15 年以 上) が 25 例. 10~15 年 が 94 例, 4~10 年が 70 例) 観察した. ウイル ス量の変動も観察. ALT のレベルで活動性 を評価	透析患者では, C 型肝炎の活動性が低 い. 透析患者で, 肝硬変例はなく (対 照は 1/4~1/3), 進行が少ない. ウイ ルス量も少なく, 経過中 50%以上低下 する例が 41%. ウイルス量と活動性が 比例する.
30	Ishida H, Artif Organs, 2001 コホート	314 の透析施設の 41,500 名の透析患 者のうち, HCV 抗 体陽性の 6,366 名	アンケート調査で肝硬 変, 肝細胞癌の頻度を 計算	肝硬変は 8.6%, 肝細胞癌は 1.8%にみ られた. 報告されている腎機能正常者 よりも頻度が少ない. いずれも男性の ほうが女性よりも頻度が多い.
31	Espinosa M, Nephrol Dial Transplant, 2001 前向きコホート	1992 年に透析を 6 か月間以上施行した 175 例	8 年間の死亡および肝 硬変への進行を HCV 抗体の有無で比較. 肝 硬変の診断は臨床的あ るいは組織学的	HCV 抗体陽性患者の 8 年間の生存率 は陰性患者よりも有意に低い (32% vs. 52%). 年齢, DM, 移植とともに HCV 抗体 (相対危険度 1.62) が独立した予 後因子. 17.5%が透析開始平均 10 年, 最初の ALT 上昇より 7 年で肝硬変へ 進行. 通常患者よりも進行が早い.
32	Yoshida H, Ann Intern Med, 1999 前向きコホート	肝生検を受けた 2,890 人の慢性 C 型 肝炎患者	肝生検における線維化 の程度, インターフェ ロン治療と肝臓発生率 を平均 4.3 年観察	肝線維化が進むほど肝臓発生率が増加 (F4: 肝硬変では年率 7.9%). イン ターフェロン治療により, F2, F3 で有 意に肝臓発生率が低下.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
33	Buccianti G, Int J Cancer, 1996 コホート	イタリアのロンバル ディで登録された透 析患者で, 透析開始 後1年以上経って悪 性腫瘍が発症した 479名	同じ地域で登録された 悪性腫瘍患者を対照と して, 年齢, 性で補正し て, オッズ比を出した.	腎機能正常者に比して原発性肝細胞癌 の発症オッズ比は 2.41 (腎臓癌は 2.82, 甲状腺癌 2.22, 悪性リンパ腫 2.19, 多発性骨髄腫 2.39)
34	Iseki K, Am J Kidney Dis, 1993 コホート	沖縄で登録された透 析患者のうち, 悪性 腫瘍を併発した 91 名と沖縄の腎機能正 常者の統計	癌罹患の相対危険度を 算出	癌罹患の相対危険度は男性 2.48, 女性 3.99. 肝細胞癌の透析患者の有病率は 男性は一般人と同等, 女性は一般人よ り低い.
35	Furusyo N, Dig Dis Sci, 2000 前向きコホート	1989年に233例の3 年以上維持透析を受 けている透析患者 80例がHCV抗体陽 性, 153例が陰性	HCV抗体検査は第2世 代を使用. ALTは36 IU/L超を異常とした. HCV-RNA, 血清HA, IV-C, エコー検査も施 行. 10年間経過観察し た.	10年間でHCV抗体陽性透析患者は 61.3%が半年以上のALT異常を示し た. 1998年には11.3%が異常値を示 した. 10年間で3例が肝癌発症 (0.53%/年). エコー検査所見はHCV 抗体陽性で悪化し, HA, 血小板数と相 関. エコーとHA, 血小板数が透析患 者の肝臓の障害度を推測するのに有 用.
36	わが国の慢性透析療法 の現況 (1999年末), 2001 コホート	1999年末に日本透 析医学会のアンケ ート調査に登録され た197,213名のうち, HCV-RNA/HCV抗 体と肝硬変/肝細胞 癌のデータのある 138,298名	HCV抗体, HCV-RNA を測定し, 肝硬変, 肝細 胞癌との関連を検討す る.	HCV抗体陽性患者, HCV-RNA陽性 患者の肝硬変合併率は各々, 8.25%, 11.84%, 肝細胞がん合併率は各々, 2.16%, 2.59%. HCV抗体とHCV- RNAがともに陽性であると, 肝硬変合 併率12.2%, 肝細胞がん合併率は 2.7%. 肝硬変合併率は年齢が高く, 透 析歴が短く, GPTが高く, 血小板数が 少なかった. ほかに, 白血球数低値, アルブミン低値, コレステロール低値, クレアチニン産生速度低値が有意で あった. 肝臓がんは同じような傾向で あるが, 透析歴が逆に有意に長かった.
37	Rampino T, Kidney Int, 1999 症例対照	C型肝炎罹患時期, Genotypeをマッチ させた透析患者10 例と腎機能正常者 11例	肝機能, ウイルス量, 肝 生検組織像, HGFを比 較. 透析患者では, HGFを透析前後で比較	透析患者で, 肝機能よく, ウイルス量 が少なく, 肝組織像も軽い. HGFは同 レベルだが, 透析患者では, 透析によ り上昇し, 24時間後まで高い. 透析患 者で肝予後が良好な原因は透析中の HGFの上昇による.
38	Furusyo N, Am J Gastroenterol, 2000 コホート研究	HCV陽性の透析患 者98例と腎機能正 常者228例	HCV-RNAはPCRで 測定, 定量は分子鎖 DNAプローベアッセ イで測定. 3年間前 向きに調査	HCV-RNA定量は透析患者で有意に低 い. Genotype Ibの20例では, 透析 後にHCV-RNAウイルス量が低下. Genotype Ibの47例の透析患者では 3年間でHCV-RNAウイルス量が有意 に低下. 腎機能正常者は変化なし.
39	Azevedo HA, J Nephrol, 2007 症例対照	HCV-RNA陽性の透 析患者66名と腎 機能正常者264名	ウイルス量, Genotype を比較	透析患者はHCVウイルス量, Geno- typeは腎機能正常者と同等
40	Butt AA, J Hepatol, 2006 コホート研究 (横断研 究)	USRDSの1997~ 1998年の登録患者 で, HCVと診断さ れている5,737例と 透析開始月をマッ チさせた非HCV 11,228例	医学的, 精神的合併症 (薬物, アルコール中毒) について比較検討した.	年齢, 性, 人種で補正すると, HCV透 析患者は, 非HCV患者と比して, 高血 圧, B型肝炎, 肝硬変, 消耗, 貧血, HIV感染が多く, 冠動脈疾患, 脳卒中 が少なかった.
41	Matsumura H, J Viral Hepat, 2000 後ろ向きコホート	527名のC型慢性肝 炎患者のうち, 輸血 の既往のある239名	輸血から肝生検の年数 で肝線維化の程度を割 り, 線維化の速度を諸 因子間で検討	肝線維化の強いものほど, 年齢が高く, 血小板数が低値. 線維化の進行速度は 輸血の年齢が高い (30歳以上) と早い.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
42	Nishida C, J Gastroenterol, 2009 後ろ向きコホート	17 施設の HCV 感染 透析患者 84 名と HCV 非感染透析患 者 154 名	3 年間後ろ向きに血小 板, AST, ALT の経過 を観察.	HCV 感染透析患者では, HCV 非感染 透析患者に比べて有意に血小板が経年 的に減少するとともに, ALT の上昇と 血小板の減少が経年変化でも関連あ る.
43	Odagiri E, Am J Nephrol, 1991 記述研究	悪性腫瘍のない 144 名の透析患者	七つの腫瘍マーカーを 透析前後で測定	アルファフェトプロテインは正常範囲 であった.
44	Kato A, Clin Nephrol, 2002 記述研究	86 名の HCV 陽性お よび 8 名の HBs 抗 原陽性の透析患者	PIVKA-II を測定し, 異 常高値の割合を検討	PIVKA-II 陽性率は 5.6% で腎機能正 常者と変わらなかった.
45	Gordon CE, Am J Kidney Dis, 2008 ガイドライン			2.3.2 SVR が得られたらその状態が継 続するかどうか NAT を 6 か月ごとに 行う. 2.3.3 治療の有無にかかわらず, 肝硬変のある患者は肝臓医にコンサル トしながら 6 か月ごと, 肝硬変のない 患者は 1 年ごとに HCV に関連した合 併症 (肝細胞がん, 肝硬変, その他の合 併症) のフォローアップをする.
46	日本肝臓学会編: 慢性 肝炎の治療ガイド, 2008			C 型肝炎 (超危険群) では, 3~4 か 月ごとの超音波検査と AFP と PIV- KA-II の交互測定が必要. C 型慢性肝 炎 (高危険群) では, 半年に 1 回の超音 波検査と 2 か月ごとに AFP と PIV- KA-II を交互に測定. 超音波検査で腫瘍性病変あるとき, ダ イナミック CT.
47	安藤亮一, 透析会誌, 2009 記述	全国の透析医学会会 員施設 3,589 のうち 1,817 の透析施設 (回答率 50.63%). 維持血液透析患者数 129,793 名.	ウイルス肝炎感染防止 および, ウイルス肝炎 診療実態に関するアン ケート調査	ウイルス性肝炎に対する院内感染防止 対策は, 2000 年より改善が認められた が, 改善する余地が残っている. また, 透析患者のウイルス性肝炎の診療は十 分とはいえない.
48	2008 年版日本透析医学 会「慢性腎臓病患者に おける腎性貧血治療の ガイドライン」 透析会誌, 2008 ガイドライン			鉄の状態を評価し, 赤血球造血に必要 十分な鉄を補充することが ESA 療法 時の目標 Hb 値の達成, 維持と ESA 投 与量を適正化するために重要である. 一方, 鉄過剰状態を回避することはウ イルス性肝炎の増悪を 방지, 易感染性 や臓器障害の回避など, 副作用の観点 から重要であると考えられる.
49	Clemente MG, J Pediatr, 1994 症例対照	65 名のサラセミア と慢性活動性 C 型 肝炎の小児	インターフェロン治療 の効果と原子吸光ある いは組織検査で得られ た肝組織への鉄沈着と の相関を検討	インターフェロンの効果と肝組織鉄沈 着の程度とは負の相関がある.
50	Kato J, J Gastroenterol, 2007 コホート研究	1994~1996 年に, 肝 生検で C 型肝炎が 証明された 75 名の 患者	瀉血+鉄制限療法群 (35 名) と 40 名の対照群 (前 記治療を拒否した群)	5 年間の肝細胞癌の発生は, 低鉄群で 5.7%, 対照群で 17.5%, 10 年間で各々 8.6%, 39% で多変量解析で低鉄療法が 肝細胞がんのリスクを有意に低減 (Odds ratio 0.57)
51	Caramelo C, Nephrol Dial Transplant, 1996 症例対照	HCV 抗体陽性透析 患者 39 名と陰性透 析患者 66 名	血清フェリチンとトラ ンスアミナーゼとの相 関を検討	HCV 陽性では正の相関あり. 陰性で は相関なし. 組織障害の程度とは関連 しない.
52	栗原 功, 日腎会誌, 2002 症例対照	HCV 抗体陽性透析 患者 7 名と陰性透析 患者 25 名	鉄剤の肝機能への影響 を比較検討	HCV 抗体陽性患者 7 例中 2 例で AST, ALT が上昇したが, 強力ミノ ファーゲン C の投与により改善. ウイ ルス量, コリンエステラーゼ, 血小板 などの他のマーカーには変化がなく, HCV 抗体陽性患者への鉄剤投与は安 全.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
53	Kato A, Kidney Int, 2003 症例対照	HCV 抗体陽性の透 析患者 85 例, HCV 抗体陰性の透析患者 59 例, 正常対照 9 例	血清 TRX を測定し, 各 群で比較. 鉄剤投与の 影響も検討	血清 TRX は HCV 抗体陽性の透析患 者 > HCV 抗体陰性の透析患者 > 正常 対照. 鉄剤投与により, HCV 抗体陽性 透析患者の TRX はさらに高値.
54	Altintepe L, Clin Nephrol, 2004 症例対照	49 名の透析患者, う ち 11 名が HCV 抗 体陽性	血中 EPO 濃度, フェリ チン濃度, EPO と鉄剤 の投与量を比較	HCV 抗体陽性の透析患者のほうが, EPO 濃度が高く, EPO および鉄剤の 必要量が少ない.

文献

- 1) Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P : High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. Clin Nephrol 54 : 151-156, 2000
- 2) Alric L, Di-Martino V, Selves J, Cacoub P, Charlotte F, Reynaud D, Piette JC, Péron JM, Vinel JP, Durand D, Izopet J, Poynard T, Duffaut M, Rostaing L : Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. Gastroenterol 123 : 1494-1499, 2002
- 3) Cotler SJ, Diaz G, Gundlapalli S, Jakate S, Chawla A, Mital D, Jensik S, Jensen DM : Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. J Clin Gastroenterol 35 : 191-195, 2002
- 4) Schiavon LL, Schiavon JL, Filho RJ, Sampaio JP, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz ML : Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 46 : 307-314, 2007
- 5) Trevizoli JE, de Paula Menezes R, Ribeiro Velasco LF, Amorim R, de Carvalho MB, Mendes LS, Neto CJ, de Deus Macedo JR, de Assis F, Neves R : Hepatitis C is less aggressive in hemodialysis patients than in nonuremic patients. Clin J Am Soc Nephrol 3 : 1385-1390, 2008
- 6) Hu KQ, Lee SM, Hu SX, Xia VW, Hillebrand DJ, Kyulo NL : Clinical presentation of chronic hepatitis C in patients with end-stage renal disease and on hemodialysis versus those with normal renal function. Am J Gastroenterol 100 : 2010-2018, 2005
- 7) Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, King AL, Post AB, Mills AS, Contos MJ, Shiffman ML : Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease : characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. Am J Gastroenterol 94 : 3576-3582, 1999
- 8) Becker VR, Badiani RG, Lemos LB, Perez RM, Medina-Pestana JO, Lanzoni VP, Ferreira AP, Silva AE, Ferraz ML : Factors associated with the progression of hepatic fibrosis in end-stage kidney disease patients with hepatitis C virus infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 21 : 1395-1399, 2009
- 9) de Paula Farah K, Carmo RA, de Figueiredo Antunes CM, Serufo JC, Nobre Júnior VA, Fonseca de Castro LP, Leite VH, Silva RA, Alvares MC, Corrêa GO, Busek SC, Lambertucci JR : Hepatitis C, HCV genotypes and hepatic siderosis in patients with chronic renal failure on haemodialysis in Brazil. Nephrol Dial Transplant 22 : 2027-2031, 2007
- 10) Martin P, Carter D, Fabrizi F, Dixit V, Conrad AJ, Artinian L, Peacock V, Han S, Wilkinson A, Lassman CR, Danovitch G : Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. Transplantation 69 : 1479-1484, 2000
- 11) Pol S, Romeo R, Zins B, Driss F, Lebki B, Carnot F, Berthelot P, Bréchet C : Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients : significance and therapeutic implications. Kidney Int 44 : 1097-1100, 1993
- 12) Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, Cadranel JF, Bernard B, Opolon P, Coriat P, Bitker MO : Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. Hepatology 29 : 257-263, 1999
- 13) Gentil MA, Rocha JL, Rodríguez-Algarra G, Pereira P, López R, Bernal G, Muñoz J, Naranjo M, Mateos J : Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. Nephrol Dial Transplant 14 : 2455-2460, 1999
- 14) Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, Skhiri H, Fontaine H, Legendre C, Kreis H, Bréchet C, Pol S : Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation : a case control study. Nephrol Dial Transplant 17 : 129-133, 2002
- 15) Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B, Porres JC, Navas S, Marriott E, Alberola ML, Alamo C, Galera A, Garrón MP, et al : Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. Am J Kidney Dis 22 : 822-828, 1993
- 16) al-Wakeel J, Malik GH, al-Mohaya S, Mitwalli A, Baroudi F, el Gamal H, Kechrid M : Liver disease in dialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. Nephrol Dial Transplant 11 : 2265-2268, 1996
- 17) Pawa S, Ehrnpreis M, Mutchnick M, Janisse J, Dhar R, Siddiqui FA : Percutaneous liver biopsy is safe in chronic hepatitis C patients with end-stage renal disease. Clin Gastroenterol Hepatol 5 : 1316-1320, 2007
- 18) Simon N, Couroucé AM, Lemarrec N, Trépo C, Ducamp S : A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. Kidney Int 46 : 504-511, 1994

- 19) Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Miller LG, Daar ES, Gjertson DW, Kopple JD, Greenland S : Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 18 : 1584-1593, 2007
- 20) Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C : Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 11 : 1896-1902, 2000
- 21) Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ : Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 32 : 629-634, 1998
- 22) Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS : Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 53 : 1374-1381, 1998
- 23) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 14 : 3270-3277, 2003
- 24) Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S : Lazio Dialysis Registry : Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients : a 9-year study in an Italian region. *Am J Kidney Dis* 48 : 629-637, 2006
- 25) Nakai S, Shinzato T, Sanaka T, Kikuchi K, Kitaoka T, Shinoda T, Yamazaki C, Sakai R, Omori H, Morita O, Iseki K, Kubo K, Tabei K, Masakane I, Fushimi K, Wada A, Miwa N, Akiba T : The Current State of Chronic Dialysis Treatment in Japan (as of December 31, 2000). *Ther Apher Dial* 7 : 3-35, 2002
- 26) Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P : The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients : meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 14 : 697-703, 2007
- 27) Al Meshari K, al Ahdal M, Alfurayh O, Ali A, De Vol E, Kessie G : New insights into hepatitis C virus infection of hemodialysis patients : the implications. *Am J Kidney Dis* 25 : 572-578, 1995
- 28) 秋葉 隆, 川口良人, 黒田満彦, 二瓶 宏, 日台英雄, 山川 真, 山崎親雄, 丸茂文昭 : 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* 27 : 2777-2782, 1994
- 29) Okuda K, Yokosuka O : Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis : case control study with 4-23 years of follow-up. *World J Gastroenterol* 10 : 2209-2212, 2004
- 30) Ishida H, Agishi T, Koyama I, Sawada T, Murakami T, Utsumi K, Tsuji K, Kawase T, Ishii Y, Ishimori I, Kaneko I, Tojimbara T, Nakajima I, Mineshima M, Fuchinoue S, Yoshioka T : Hemodialysis paradox : survey on the incidence rate of hepatocellular carcinoma in antihepatitis virus C-antibody-positive chronic hemodialysis patients. *Artif Organs* 25 : 58-60, 2001
- 31) Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Aljama P : Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 1669-1674, 2001
- 32) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 131 : 174-181, 1999
- 33) Bucciante G, Maisonneuve P, Ravasi B, Cresseri D, Locatelli F, Boyle P : Cancer among patients on renal replacement therapy : a population-based survey in Lombardy, Italy. *Int J Cancer* 66 : 591-593, 1996
- 34) Iseki K, Osawa A, Fukiyama K : Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 22 : 308-313, 1993
- 35) Furusyo N, Hayashi J, Kanamoto-Tanaka Y, Ariyama I, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S : Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia : a prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 45 : 2221-2228, 2000
- 36) 日本透析医学会 : わが国の慢性透析療法の実況 (1999 年 12 月 31 日現在). 34 : 1-31, 2001
- 37) Rampino T, Arbustini E, Gregorini M, Guallini P, Libetta C, Maggio M, Ronghino A, Silini E, Soccio G, Dal Canton A : Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus : role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 56 : 2286-2291, 1999
- 38) Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I, Sawayama Y, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S : Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 95 : 490-496, 2000
- 39) Azevedo HA, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Segadas-Soares JA, Takahashi C, Gaburo N, Pessoa I, Coelho HS : Similar HCV viral load levels and genotype distribution among end-stage renal disease patients on hemodialysis and HCV-

- infected patients with normal renal function. *J Nephrol* 20 : 609-616, 2007
- 40) Butt AA, Evans R, Skanderson M, Shakil AO : Comorbid medical and psychiatric conditions and substance abuse in HCV infected persons on dialysis. *J Hepatol* 44 : 864-868, 2006
 - 41) Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y : Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C--a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 7 : 268-275, 2000
 - 42) Nishida C, Uto H, Oketani M, Tokunaga K, Nosaki T, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Moriuchi A, Ido A, Tsubouchi H : Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2009 Nov 5. [Epub ahead of print]
 - 43) Odagiri E, Jibiki K, Takeda M, Sugimura H, Iwachika C, Abe Y, Kihara K, Kihara Y, Itou M, Nomura T, Kubo K, Sugino N, Ohta K, Demura R, Demura H : Effect of hemodialysis on the concentration of the seven tumor markers carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, squamous cell carcinoma-related antigen, neuron-specific enolase, CA125, CA19-9 and CA15-3 in uremic patients. *Am J Nephrol* 11 : 363-368, 1991
 - 44) Kato A, Yasuda H, Togawa A, Yamamoto T, Yonemura K, Maruyama T, Maruyama Y, Hishida A : Measurement of des-gamma-carboxy prothrombin levels in hemodialysis patients positive for anti-hepatitis virus C antibody. *Clin Nephrol* 58 : 296-300, 2002
 - 45) Gordon CE, Balk EM, Becker BN, Crooks PA, Jaber BL, Johnson CA, Michael MA, Pereira BJ, Uhlig K, Levin A : KDOQI US commentary on the KDIGO clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in CKD. *Am J Kidney Dis* 52 : 811-825, 2008
 - 46) 日本肝臓学会編：慢性肝炎の治療ガイド2008, 文光堂, 東京, 2008
 - 47) 安藤亮一, 秋葉 隆：血液透析施設におけるウイルス性肝炎に対する院内感染防止対策の現況. *透析会誌* 42 : 423-433, 2009
 - 48) 日本透析医学会：2008年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 41 : 661-716, 2008
 - 49) Clemente MG, Congia M, Lai ME, Lilliu F, Lampis R, Frau F, Frau MR, Faa G, Diana G, Dessi C, et al. : Effect of iron overload on the response to recombinant interferon-alfa treatment in transfusion-dependent patients with thalassemia major and chronic hepatitis C. *J Pediatr* 125 : 123-128, 1994
 - 50) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, Nakamura T, Takada K, Takimoto R, Kawano Y, Takahashi S, Takahashi M, Sato Y, Takayama T, Niitsu Y : Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 42 : 830-836, 2007
 - 51) Caramelo C, Albalade M, Bermejillo T, Navas S, Ortiz A, de Sequera P, Casado S, Carreno V : Relationships between plasma ferritin and aminotransferase profile in haemodialysis patients with hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 1792-1796, 1996
 - 52) 栗原 功, 斉藤喬雄：HCV 抗体陽性血液透析患者に対する鉄剤静注療法の意義. *日腎会誌* 44 : 389-395, 2002
 - 53) Kato A, Odamaki M, Nakamura H, Yodoi J, Hishida A : Elevation of blood thioredoxin in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 63 : 2262-2268, 2003
 - 54) Altintepe L, Kurtoglu E, Tonbul Z, Yeksan M, Yildiz A, Türk S : Lower erythropoietin and iron supplementation are required in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol* 61 : 347-351, 2004

3. 透析患者における抗ウイルス療法の治療の適応

【ステートメント】

1. 生命予後の期待できる HCV 感染透析患者に対しては、積極的に抗ウイルス療法を行うことを推奨する。(エビデンスレベル：Very low, 推奨度：強)
2. 腎移植が予定されている HCV 感染患者に対しては、抗ウイルス療法を行うことを推奨する。(エビデンスレベル：High, 推奨度：強)
3. 透析患者が急性の HCV 感染に罹患した場合、12 週間以内にウイルスが排除されない場合は抗ウイルス療法を行うことが望ましい。(エビデンスレベル：High, 推奨度：なし)

【解 説】

1. 生命予後の期待できる HCV 感染透析患者に対しては、積極的に抗ウイルス療法を行うことを推奨する。(エビデンスレベル：Very low, 推奨度：強)

透析患者は HCV 感染のハイリスクグループであり、HCV の持続感染により慢性肝炎を罹患している患者が多い。C 型慢性肝炎は、その長い罹病期間の末に肝硬変や肝細胞癌を発症する危険性が高い^{1,2)}。透析患者において HCV 感染症が存在すると肝硬変や肝細胞癌による死亡率が高くなることが報告されているが、肝病変の有無にかかわらず生命予後が悪いことも明らかとなっている³⁻⁵⁾。わが国では、透析歴 20 年以上の長期透析患者はまれではなく⁶⁾、予後に影響を与える HCV 感染症の管理は重要である。

インターフェロン (IFN) を用いた抗ウイルス療法により HCV の排除が可能であり、それは肝炎の沈静化、ひいては肝硬変や肝細胞癌への進展阻止に繋がる。過去には透析患者の HCV 感染症に対して抗ウイルス療法の導入が躊躇される傾向がみられたが、これからは長期生存が見込める透析患者症例に対しては積極的に抗ウイルス療法を行うべきであると考えられる。日本透析医学会の調査では、HCV 抗体陽性透析患者の 48% が HCV-RNA 陽性であり⁷⁾、この HCV-RNA 陽性患者の相当数が抗ウイルス療法の対象に該当する。抗ウイルス療法は HCV 感染者本人の生命予後を改善するのみならず、感染源をなくすという意味もある。現在、透析患者の新規 HCV 感染のほとんどは院内感染と考えられており⁸⁾、院内感染防止の観点からも HCV 感染者への抗ウイルス療法を検討すべきである。

腎機能正常者の C 型慢性肝炎における抗ウイルス療法の適応については基本的なコンセンサスが得られている^{9,10)}。しかし、腎機能が低下している C 型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法の適応については、症例ごと、個別に判断する必要がある、明確な指針は示されていない。最近、慢性腎臓病患者における C 型肝炎治療ガイドライン^{a)}が KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcome) より発表され、生命予後が期待される患者は積極的な抗ウイルス療法の適応とされた。KDIGO ガイドラインでは、生命予後が期待される患者とは、重篤な心血管合併症がなく、年齢が若く、最低 5 年の生存が見込めるものと定義されている。わが国のガイドラインもこの案に沿って作成する。

抗ウイルス療法の治療患者選択にあたり、肝障害の程度、年齢、合併症の存在、治療の忍容性が重要な因子であり、治療効果、患者の状態を考慮して治療対象を決定する^{11,12)}。費用対効果の面から IFN の効果が見込める患者はとくに積極的な治療対象となる。非透析患者で集積された IFN 治療効果の予測因子をまとめると、I. HCV の因子として、1) ウイルス量が少ない、2) HCV のジェノタイプが、1a, 1b 以外、II. 宿主の因子として、1) 線維化が進行していない (新犬山分類で \leq F3) 2) 年齢 45 歳未満、3) 感染期間 5 年以内、4) 肥満でない、5) γ GTP が低値は IFN の著効すなわち SVR (ウイルス学的著効) が期待される^{13,14)}。わが国のデータでは、IFN 治療により SVR

が達成できなくても、肝発癌の抑制が期待できる¹⁴⁾。なお、肝の線維化の評価については、肝生検の信頼性が高いが、血小板数、肝線維化マーカー、AST/血小板比、腹部超音波診断などによっても肝線維化をある程度推測可能である^{b)}。

抗ウイルス療法を行う際の年齢制限はないというのが現在のコンセンサスであるが、65歳以上の症例は、IFNの有効率が低く副作用の出現頻度が高いため、積極的に治療を行うかどうかは、予後との関連で慎重に検討すべきである。また、重篤な合併症、たとえばうつ病などの精神疾患、重症高血圧、心不全、冠動脈疾患、コントロール不良な糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、甲状腺疾患、非代償性肝硬変、悪性腫瘍などの存在は治療の禁忌となる^{11,12)}。コンプライアンスの乏しい患者や小児も対象外である。腎機能正常者における抗ウイルス療法では、ペグインターフェロン (PEG-IFN) とリバビリンの併用が一般的であるが、リバビリンは腎排泄性で透析できないため、透析患者では原則禁忌であり、一般にはPEG-IFN単独療法が勧められる。PEG-IFNによる透析患者のSVR率は非透析患者と同等以上であるが、副作用の発現頻度および治療の脱落率はやや高い¹⁵⁻¹⁷⁾。

最近、腎機能正常者で血清ALT値が持続正常のHCVキャリア (PNALT) にも抗ウイルス療法が行われるようになってきた¹⁸⁾。これはALTの値にかかわらず血小板15万/mm³以下の患者では、肝線維化進展例すなわち肝発癌のリスクが高い症例が多いことがわかってきたためである¹⁹⁾。わが国ではPNALTに対し、ALT 30 IU/mLと血小板15万/ μ Lをcut off値とする治療ガイドライン^{c)}がすでに作成されている。透析患者のALT値は腎機能正常者に比べ有意に低値であり、ALT値が低くても肝障害が存在する。このため、抗ウイルス療法はALTの値にかかわらず考慮すべきである。

2. 腎移植が予定されているHCV感染患者に対しては、抗ウイルス療法を行うことを推奨する。

(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)

腎移植待機者の多くは若年で、重大な合併症がほとんどなく、長期予後が期待される集団である。また、移植腎が機能した場合の患者の生命予後は透析患者よりも期待できる。このため、腎移植待機者は抗ウイルス療法の治療対象群として積極的に推奨される。

HCV抗体陽性の腎移植患者では生存率、腎生着率ともHCV抗体陰性者に比べ低下していることが報告されている^{20,21)}。腎移植後の抗ウイルス療法は、拒絶反応を誘発する可能性や肝障害の増悪の危険があり基本的には勧められない。しかし、腎移植待機者に抗ウイルス療法を行いHCVを排除しておくこと、移植後の肝炎の増悪抑制、C型肝炎関連腎症や急性拒絶反応の発症予防によるグラフトロスの回避、新規糖尿病の発症抑制に効果があり、さらには生命予後の改善が期待される^{22,23)}。

3. 透析患者が急性のHCV感染に罹患した場合、12週間以内にウイルスが排除されない場合は抗ウイルス療法を行うことが望ましい。(エビデンスレベル: High, 推奨度: なし)

C型急性肝炎に対するIFNの治療効果は高い。とくに発症早期にIFN治療を行えばより有効で、高いSVR率が期待できる^{24,25)}。一方、C型急性肝炎は発症後12週までに自然治癒する症例がみられる²⁶⁾。その確率は一般人で30~50%と報告されている^{26,27)}。しかしながら、発症後12週以降は自然治癒することはまれで、多くは慢性化する。このため、発症後12週までにHCV-RNAが陰性化しない症例に対しては、慢性化阻止のため早急にIFN治療を開始すべきで、とくにジェノタイプ1ではできるだけ早期の治療開始が必要である²⁵⁾。治療開始時期が20週を過ぎると慢性肝炎の病態に近づきSVR率が低下する²⁵⁾。IFNの治療期間は長いほどSVR率が向上し、ジェノタイプ1の場合は24週、他のジェノタイプでは8~12週の投与が必要である²⁸⁾。透析患者のC型急性肝炎の頻度は高く、自然治癒率は5~30%¹⁾と一般人よりも低い。このため、透析患者のC型急性肝炎に対しては、一般人以上に積極的なIFN治療が望まれる。透析患者のIFN治療の有効性を示す報告はいくつかみられるが、SVR率は腎機能正常者よりは低い傾向がみられる^{29,30)}。C型急性肝炎に対する抗ウイルス療法は有用であるが、わが国では保険適応とはなっていないため推奨度はなしとした。

【アブストラクトテーブル】

論文コード	対象	方法	結果
1. Seeff LB, Hepatology, 2002 システマティック レビュー			HCV 感染症は 20 年以内に 20% が肝硬変になるが、若年女性に限っていえば 5% 未満であり、年齢と性により進行速度が異なる。HCV 感染が発症し、ウイルスが駆逐される可能性は一般人では高く見積もっても 50%、透析患者で 5~30% であり、透析患者は慢性化しやすい。
2. Kiyosawa K, Hepatology, 1990 コホート研究	231 例の HCV 患者 (慢性肝炎 96 例, 肝硬変 81 例, 肝細胞癌 54 例)	輸血後に発症した C 型肝炎の経過をみた。	輸血後平均 10 年で慢性肝炎, 21.2 年で肝硬変, 29 年で肝細胞癌を発症した。
3. Nakayama E, J Am Soc Nephrol, 2000 コホート研究	HCV 抗体陽性の血液透析患者 276 例と HCV 抗体陰性の透析患者 1,194 例	6 年間の追跡調査	全体の死亡率は HCV 抗体陽性患者で 33.0%, HCV 抗体陰性患者で 23.2%, 肝硬変による死亡率は HCV 抗体陽性で 8.8%, HCV 抗体陰性で 0.4%, 肝細胞癌による死亡率は HCV 抗体陽性で 5.5%, HCV 抗体陰性で 0%。透析患者の HCV 抗体陽性は予後不良因子である。HCV 抗体陽性患者の死亡の相対危険度は 1.57 であった。
4. Espinosa M, Nephrol Dial Transplant, 2001 コホート研究	血液透析患者 175 例 (HCV 抗体陽性 57, HCV 抗体陰性 118)	追跡調査	8 年生存率は HCV 抗体陽性患者では 32% と HCV 抗体陰性患者の 52% に比し、有意に低かった。さらに HCV 抗体陽性患者 57 例中 10 例 (17.5%) が肝硬変を発症した。
5. Fabrizi F, J Viral Hepat, 2007 観察研究	血液透析患者	7 研究 11,589 例の維持透析患者の死亡相対危険度を調べた。	HCV 抗体陽性患者の死亡の相対危険度は 1.34~1.38, 死因としては肝細胞癌と肝硬変が多かった。
6. 日本透析医学会 統計調査委員会 図説わが国の慢性 透析療法の現況 (2008 年 12 月 31 日現在), 2009 コホート研究	1983 年以降に透析導入された患者	1983 年以降導入患者の毎年の生存率を調べた。	20 年生存率は 17.4%, 25 年生存率は 16.7% であった。
7. 日本透析医学会 統計調査委員会 図説わが国の慢性 透析療法の現況 (1999 年 12 月 31 日現在), 2000 コホート研究	HCV 抗体が測定された透析患者 113,297 例	HCV-RNA との関連を調べた。	HCV 抗体陽性者の 48.3% が HCV-RNA 陽性。HCV-RNA 陽性者 94.5% が HCV 抗体陽性。
8. Kobayashi M, J Gastroenterol Hepatol, 1998 コホート研究	302 例 (HCV 抗体陰性 179 例, HCV 抗体陽性 123 例) の血液透析患者	6 年間のフォローアップ, 新規 HCV 抗体陽転率をみた。	179 例中 9 例が HCV 抗体陽性となり HCV-RNA も検出され、院内感染と考えられた。研究開始時に HCV 抗体陽性者が多い透析施設の新規陽転率は 2.2%/年に対し、HCV 抗体陽性者の少ない施設のそれは 0.2%/年であり、有意差がみられた。

論文コード	対象	方法	結果
9. Patel KP, BMJ, 2006 システマティックレビュー			IFN 治療が推奨される患者について概説 [コンセンサスの得られている対象] 18 歳以上, ALT 持続高値, 代償性肝疾患 (T. Bil. < 25 mol/L, ALB > 3.4 g/dL, Plt > 75000 × 10 ⁶ /L, PT-INR < 1.5, 肝性脳症なし, 消化管出血, 静脈瘤破裂なし, 腹水なし). 肝生検で門脈域の線維化と中等度の炎症を伴う慢性肝炎 [個別適応] ALT 正常域, 肝生検で線維化や活動性が低い, C 型急性肝炎, 18 歳未満, 肝移植後 [熟慮または禁忌] うつ病など精神疾患のコントロールが不良, 自己免疫性疾患の存在, 臓器移植後, 妊娠, 重篤な合併症 (特に心肺疾患), 非代償性肝疾患, 貧血, 悪性疾患の疑いまたは存在, 慢性腎不全
10. Shamoun DK, Semin Gastro-intest Dis, 2000 システマティックレビュー			IFN 治療に反応しそうな患者 組織所見が軽度, 治療前のウイルス量が少ない, HCV 感染の期間が短い, 比較的若年, ジェノタイプ 1 以外, IFN 治療をすべきでない患者, 非代償性肝疾患, IFN に過敏, 血球減少症, 重症なうつ病, 自己免疫性疾患, 透析患者の IFN
11. Girndt M, Drugs Aging, 2008 システマティックレビュー			C 型慢性肝炎合併透析患者に対して IFN 治療のよい適応は, 1) ALT が上昇している, 2) 肝に炎症所見がある, 3) 若年者, 4) HCV ジェノタイプが 1 以外, 5) 腎移植を考慮している患者である.
12. Pol S, Semin Nephrol, 2002 システマティックレビュー			C 型急性肝炎, 線維化ステージの高い重篤な肝障害, クリオグロブリン血症, 肝病変の重症度に限らず腎移植待機患者は IFN 治療の適応である. しかし, IFN α は腎移植後の患者には禁忌である.
13. Matsumoto A, Dig Dis Sci, 1994 コホート研究	C 型慢性肝炎患者 36 例	IFN α 2b の治療効果予測因子を統計学的に検討 HCV ジェノタイプ, 肝障害インデックス, IFN 使用量, HCV ウイルス量を多変量解析	HCV ジェノタイプ, 肝障害インデックス, IFN 使用量が IFN 治療予測因子として重要
14. Yoshida H, Ann Intern Med, 1999 コホート研究	肝生検が施行された 2,890 例の C 型慢性肝炎患者 (2,400 例が IFN 治療, 490 例は未治療)	肝の線維化, IFN 治療効果, 肝発癌との関連を調べた.	肝細胞癌は IFN 治療群で 89 例, 未治療群で 59 例みられた. IFN 治療群では肝細胞癌の発症を有意に抑制した. SVR 達成群, ALT 正常化群での risk ratio はともに 0.197, IFN 無効と考えられる群でも risk ratio は 0.358 まで低下していた. 未治療群での検討で, 肝発癌は肝線維化ステージが上昇するごとに増大した.
15. Russo MW, Am J Gastroenterol, 2003 メタ解析	1996 年から 2001 年の間に IFN 単独療法が行われた透析患者	17 研究の分析	11 研究 213 例の患者. 1 回 3 MU 週 3 回投与での SVR は 33%, ジェノタイプ 1 の患者は 26%, 8 研究 152 名の患者のうち 45 名 (29.6%) が副作用のため IFN 治療を継続できなかった.

論文コード	対象	方法	結果
16. Fabrizi F, J Viral Hepatol, 2008 メタ解析	IFN 治療を受けた血液透析患者	28 研究 645 症例の分析.のうち 6 研究は controlled trial	全体で SVR は 39%, IFN 治療の脱落率は 19%. ジェノタイプ 1 に限ると SVR は 33%. また PEG-IFN に限ると SVR は 39%, 治療脱落率は 27%であった. 最も多い副作用は感冒様症状, 胃腸障害, 血球減少症であった. 年齢と治療脱落率とは相関した.
17. Gordon CE, Am J Kidney Dis, 2008 メタ解析	IFN 治療を受けた血液透析患者	治療 6 か月後の SVR, 副作用による脱落, 治療効果に及ぼす因子について検討.	20 研究 459 症例が IFN. 3 研究 38 症例が PEG-IFN, 2 研究 49 症例が PEG-IFN+リバビリン治療を受けていた. 全体の SVR は IFN で 41%, PEG-IFN で 37%, 脱落率は IFN で 26%, PEG-IFN で 28%であった. SVR は IFN 週 3 回投与の場合に 1 回使用量が 3 MU 以上, HCV-RNA が低値, 肝硬変の割合が低い, HCV 遺伝子型が 1, ALT が高値の群で高い傾向にあったが有意差はなかった. 治療脱落率は IFN 使用量が多い研究で高かった.
18. Okanou T, J Hepatol, 2005 観察研究	ALT 値 30 IU/mL 以下で血小板数 15 万以上の PNLALT の HCV キャリア	平均 8.5 年の観察期間で肝生検所見, 血清フェリチンを検討した.	肝生検所見は 17 例が正常, 10 例が中等度の慢性肝炎, 102 例が軽度肝炎, フェリチンは全例正常. 69 例中 10 例は ALT は 30 IU/mL 以下, 39 例は一過性の ALT 上昇, 20 例は慢性肝炎に進行. PNLALT の HCV キャリアの 30%は 5 年以内に抗ウイルス療法が必要.
19. Okanou T, Hepatol Res, 2008 観察研究	129 例の PNLALT の HCV キャリア	ALT 値 30 未満, 31~40, 血小板数 15 万未満, 15 万以上の群に分け, 肝組織像と 10 年間の経過を検討した.	全体で線維化ステージの進行は 0.05/年であった. 肝細胞癌の出現はなかった. ALT 40 以下で血小板数 15 以上の群の約 20%が F2-3, これに対し ALT 40 以下で血小板数 15 未満の群では約 50%が F2-4 であった.
20. Mathurin P, Hepatology, 1999 コホート研究	腎移植患者	834 名の腎移植患者 (HCV 抗体陽性 216 例, HCV 抗体陰性 618 例) の 10 年生存率と 10 年生着率を検討した.	10 年生存率は controlled trial で 65%, HCV 抗体陰性で 80%, 10 年生着率は HCV 抗体陽性で 49%, HCV 抗体陰性で 69%と, どちらも HCV 抗体陽性で有意に低下していた.
21. Fabrizi F, Am J Transplant, 2005 メタ解析	腎移植患者	8 研究 (6 研究はコホート研究, 2 研究は controlled trial) 6,345 症例の解析	HCV 抗体陽性者の死亡の相対危険度は 1.79, グラフトロスの相対危険度は 1.56 であった. 死亡原因としては肝細胞癌と肝硬変が多かった.
22. Cruzado JM, Am J Transplant, 2003 コホート研究	腎移植を施行した HCV 抗体陽性透析患者 78 例	移植前に IFN 治療した 15 例と治療しなかった 63 例の移植後の腎炎の発症を検討	IFN 治療の 15 例中 10 例が SVR となった. SVR が達成できなかった症例 5 例中の 1 例のみに移植後腎炎が発症した. 非治療群では 12 例 (19%) に移植後腎炎が発症した. 移植前の IFN 治療は移植後腎炎の発症を有意に抑制する.
23. Gursoy M, Transplant Proc, 2000 観察研究	腎移植を施行した HCV 抗体陽性透析患者 54 例	移植前に IFN 治療した 14 例と治療しなかった 40 例の移植後の糖尿病の発症を検討	IFN 治療の 14 例中糖尿病を発症したのは 7% (1/14), これに対し非治療群での糖尿病発症は 25% (10/40) であった. 移植前の IFN 治療は新規糖尿病の発症を有意に抑制する.

論文コード	対象	方法	結果
24. Nomura H, Hepatology, 2004 観察研究	C 型急性肝炎患者 30 例	15 例は急性肝炎発症後 8 週に IFN α 治療開始 (早期治療群). 15 例は急性肝炎発症後 1 年後に IFN α 治療開始 (後期治療群). IFN α は 4 週間連日で 6 MU を投与 (短期投与) し, 終了時に再発の徴候があれば, さらに 1 回 6 MU 週 3 回を 20 週間継続した (長期投与).	早期治療群では短期投与のみで 15 例中 13 例 (87%) に SVR がえられた. 残りの 2 例も長期投与で SVR (100%) となった. これに対し後期治療群では, 短期投与で SVR は 15 例中 6 例 (40%), 長期投与でも 15 例中 8 例 (57%) であり, C 型急性肝炎患者に対する早期治療の有効性が示された.
25. Kamal SM, Gastroenterol, 2006 ランダム化比較試験	ALT 値が正常上限の 5~10 倍に上昇し, HCV-RNA と HCV 抗体が陽性化した症例 168 例	27 例は IFN 治療に同意せずコントロール群となった. IFN 治療に同意した 141 例中, 12 例は感染確認後 8 週以内に HCV-RNA が陰性化したため治療の対象とはならなかった. 陰性化しなかった残りの 129 例は, 無作為に, 治療開始時期による以下の 3 群に割り付けられた. A 群は感染確認後 8 週後 (n=43), B 群は 12 週後 (n=43), C 群は 20 週後 (n=43) に IFN 治療を開始した. B 群の 43 例中 9 例と C 群の 43 例中 10 例は IFN 治療開始前に HCV-RNA が陰性となり, 実際の IFN 治療は行われなかったが, ITT 解析ではこれらの自然治癒例も含めて SVR 率が検討された. 治療スケジュールは 3 群とも同じであり, PEG-IFN α 2b (1.5 μ g/kg) を週 1 回, 12 週間投与した.	IFN 治療を希望した 129 例とコントロールの 27 例との比較では, ウイルス血症の消失は前者で 88%, 後者で 30% と, 前者で有意に高率であり, IFN 治療を行うこと自身の有用性が示された. 20 週目での開始より SVR 率が有意に低い傾向がみられた. 遺伝子型別にみると, 1 型では, 8 週目, 12 週目, 20 週目と, 開始時期が遅くなるにつれ, いずれも有意に SVR 率が低下した. これに対し, 2 型と 3 型ではどのタイミングで治療を開始しても SVR 率は 90~100% と高率であった. 4 型では, 8 週目と 12 週目は有意差はなく, 20 週目で有意に SVR 率が低下した.
26. Gerlach JT, Gastroenterol, 2003 コホート研究	HCV 抗体が陽転化した 60 例	HCV 抗体が陽転化した症例の自然経過と IFN 治療の効果を検討した.	60 例中 51 例 (85%) が C 型急性肝炎と診断された. 46 例の経過をみたところ, 急性肝炎発症後 12 週以内に 24 例 (52%) に HCV-RNA の自然消失がみられた. しかし 9 例は慢性肝炎に進行した. 急性肝炎発症後 3 か月以上経過した症例の抗ウイルス療法 (IFN \pm リバビリン) を施行したところ, SVR が 80% の症例で得られた. C 型急性肝炎では発症後 12 週までに自然治癒する症例がかなりみられるが, 3 か月以上ウイルスが陽性の患者には抗ウイルス療法を行うべきである.
27. Tanaka E, J Gastroenterol Hepatol, 2000 コホート研究	C 型急性肝炎患者	3 研究のまとめ. 26 例は発症後 12 か月の経過, 43 例は反復肝生検による組織評価, 115 例は輸血後発症した C 型急性肝炎で長期にわたるフォローアップ	発症後 12 か月で 18 例 (69%) が慢性化, 8 例 (31%) が HCV-RNA が消失した. 線維化進行速度は 50 歳以上で早い.
28. Kamal SM, Hepatology, 2006 ランダム化比較試験	C 型急性肝炎患者 161 例	PEG-IFN α 2b (1.5 μ g/kg) の開始時期を感染確認後 8~12 週目とし, 8 週, 12 週, 24 週投与する 3 群 (それぞれ 34 名) で大規模比較試験を行った.	SVR 率は 8 週投与で 68%, 12 週投与で 82%, 24 週投与で 91% であり, 治療期間の延長に伴い SVR 率が高くなる. 遺伝子型別の検討では, 2 型, 3 型, 4 型では 8~12 週間の投与が, 1 型では 24 週間投与が必要である.

論文コード	対象	方法	結果
29. Urbanek P, Blood Purif, 2004 コホート研究	血液透析中の C 型急性肝炎患者 18 例	血液透析中の C 型急性肝炎患者に対する IFN 治療の有効性と安全性を検討した。IFN α 2b を 10 MU 連日 21 日間投与し、その後 3 MU 週 3 回 12 週投与した。	SVR は 13 例 (72%) にみられた。慢性肝炎症例に比べよいデータである。IFN の副作用は血球減少であったが、重篤なものはなく継続可能であった。
30. Rocha CM, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007 コホート研究	血液透析中の C 型急性肝炎患者	血液透析中の C 型急性肝炎患者に 1) 低用量 (1 回 3 MU, 週 3 回) の IFN α を 12 か月投与 (n=16), または、2) 高用量 (1 回 5 MU, 週 3 回) の IFN α を 6 か月投与 (n=7) し、IFN の反応性を検討した。	治療終了時、計 23 例中 16 例 (70%) で HCV-RNA が消失した。その後 6 例 (23%) は再発。SVR を維持できたのは、10 例 (43%) であった。SVR した症例では、IFN α 低用量群が 38%、高用量群が 57% で、高用量群の方が多かった。IFN の忍容性は問題なく、3 例が途中で脱落したのみであった。血液透析中の C 型急性肝炎患者に対し IFN α 高用量の短期間投与は治療効果も高く、忍容性も問題なかった。

文献

- 1) Seeff LB : Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 36 : S35-S46, 2002
- 2) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH : Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma : analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12 : 671-675, 1990
- 3) Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C : Pathogenesis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 11 : 1896-1902, 2000
- 4) Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Aljama P : Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 1669-1674, 2001
- 5) Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P : The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients : meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 14 : 697-703, 2007
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説わが国の慢性透析療法の現況 (2008 年 12 月 31 日現在). 22, 2009
- 7) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説わが国の慢性透析療法の現況 (1999 年 12 月 31 日現在). 13, 2000
- 8) Kobayashi M, Tanaka E, Oguchi H, Hora K, Kiyosawa K : Prospective follow-up study of hepatitis C virus infection in patients undergoing maintenance hemodialysis : comparison among hemodialysis units. *J Gastroenterol Hepatol* 13:604-609, 1998
- 9) Patel KP, Muir AJ, McHutchinson JG : Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *BMJ* 332 : 1013-1017, 2006
- 10) Shamoun DK, Anania FA : Which patients with hepatitis C virus should be treated? *Semin Gastrointest Dis* 11 : 84-95, 2000
- 11) Girndt M : Viral hepatitis in elderly haemodialysis patients : current prevention and management strategies. *Drugs Aging* 25 : 823-840, 2008
- 12) Pol S, Vallet-Pichard A, Fontane H, Lebray P : HCV infection and hemodialysis. *Semin Nephrol* 22 : 331-339, 2002
- 13) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki T, Ogata H, Kiyosawa K : Viral and host factors that contribute to efficacy of interferon-alpha 2a therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 39 : 1273-1280, 1994
- 14) Yoshida H, Shirotori Y, Moriyama M, Akamatsu Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131 : 174-181, 1999
- 15) Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS Jr : Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C : an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 98 : 1610-1615, 2003
- 16) Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P : Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients : meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepatol* 15 : 79-88, 2008
- 17) Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB : Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection : a systemic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 51 : 263-267, 2008

- 18) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Nakajima T, Yasui K, Minami M, Itoh Y : A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 43 : 599-605, 2005
- 19) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H : Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res* 38 : 27-36, 2008
- 20) Mathurin P, Mouquet C, Poynard T : Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplant outcome. *Hepatology* 29 : 257-263, 1999
- 21) Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapsdist S, Dulai G : Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation : meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 5 : 1452-1461, 2005
- 22) Cruzado JM, Casanovas-Taitavull T, Torras J : Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 3 : 357-360, 2003
- 23) Gursoy M, Guvener N, Koksall R : Impact of HCV infection in development of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft patients. *Transplant Proc* 32 : 561-572, 2000
- 24) Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, Ishibashi H, Kashiwagi S : Short-term interferon-alpha therapy for acute hepatitis C : a randomized controlled trial. *Hepatology* 39 : 1213-1219, 2004
- 25) Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjios B, Al Tawil A, Khalifa KE, He Q, Koziel MJ, El Naggar KM, Rasenack J, Afdhal NH : Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C : impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterol* 130 : 632-638, 2006
- 26) Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, Schirren CA, Waechtler M, Backmund M, Pape GR : Acute hepatitis C : high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterol* 125 : 80-88, 2003
- 27) Tanaka E, Kiyosawa K : Natural history of acute hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 15(Suppl) : E97-104, 2000
- 28) Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, Fehr J, Abdel Moneim A, Khalifa KE, El Gohary JA, Ramy AH, Madwar MA, Rasenack J, Afdhal NH : Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C : a randomized trial. *Hepatology* 43 : 923-931, 2006
- 29) Urbanek P, Tesar V, Prochazkova-Francisi E, Lachmanova J, Marecek Z, Svobodnik A : Treatment of early diagnosed HCV infection in hemodialyzed patients with interferon-alpha. *Treatment of hepatitis C. Blood Purif* 22 : 344-350, 2004
- 30) Rocha CM, Perez RM, Narciso JL, Ferreira AP, Lemos LB, Medina-Pestana JO, Silva AE, Ferraz ML : Interferon-alpha therapy within the first year after acute hepatitis C infection in hemodialysis patients : efficacy and tolerance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19 : 119-123, 2007

参考にしたガイドラインなど

- a) KDIGO : Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 73(Suppl 109) : S20-S25, 2008
- b) Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB : American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39 : 1147-1171, 2004
- c) C型慢性肝炎治療ガイドライン 2008 (厚生労働省治療標準化委員会)

4. 透析患者における抗ウイルス療法による治療

【ステートメント】

1. 透析患者の C 型肝炎では抗ウイルス療法であるインターフェロン投与による治療が第一選択である。
2. 透析患者では腎機能正常者と比較し、インターフェロン療法の効果は同等以上であるが、副作用の発現頻度も高いため、十分な観察を行うことを推奨する。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 強)
3. 従来型インターフェロン α 製剤, ペグインターフェロン α 製剤ともに、腎機能正常者の投与量を使用した場合、透析患者では血中濃度が上昇することから、減量することを推奨する。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
4. 透析患者へのリバビリンの投与は禁忌であり、投与しないことを推奨する。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
透析患者に対する抗ウイルス療法は、インターフェロン単独療法が第 1 選択である。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
5. 腎機能正常者の治療ガイドラインでは、ウイルス量とウイルス型により薬剤選択やリバビリン併用の有無が記載されているが、透析患者ではリバビリンの投与が禁忌であるため、ウイルス量とウイルス型による薬剤選択の推奨はない。
6. 透析患者では、従来型インターフェロン α 単独療法に比べ、ペグインターフェロン α 単独療法の効果が高く副作用の頻度が少ない。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
7. インターフェロン β 製剤は、腎機能正常者と同量の使用が可能であるが、短時間での静脈注射は、急激な血中濃度の上昇による副作用の懸念があることから、透析患者では 30~60 分の点滴静脈注射での投与を推奨する。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 強)
8. 腎移植を予定している HCV 感染透析患者に対し、移植前にインターフェロン療法を施行することを推奨する。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
9. 腎移植レシピエントは、インターフェロン療法により拒絶反応が惹起される可能性が高く、治療の必要性がリスクを上回る場合にのみ施行することを推奨する。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)

【HCV 感染透析患者に対する治療の解説】

1. インターフェロン (IFN) 単独療法

1) IFN α 単独療法

透析患者に対する IFN 療法の研究は、少数例の症例報告が多く評価が難しい。2000 年以降の、比較的多数例での報告の sustained virological response (SVR, 治療終了 24 週間後の HCV-RNA 陰性) を比較しても、SVR 率は 19~62% と幅がある^{1~5)}。

これらの論文を含む IFN α 単独療法の meta-analysis の結果を紹介する。Fabrizi らの報告は 28 の研究、645 人の透析患者を対象とし、IFN α 単独療法の SVR 率は 39%、中止率は 19%であった⁶⁾。Gordon らの報告は 20 の研究、459 人の透析患者を対象とし、IFN 単独療法の SVR 率は 41%、中止率は 26%であった⁷⁾。SVR に寄与する重要な因子は IFN α を 3 MU 以上の投与か週 3 回以上の投与、HCV-RNA 量が低い、肝線維化が少ない、genotype 1 型以外であった。いずれの meta-analysis でも、腎機能正常者と比較し透析患者の IFN の効果は同等以上であるが、副作用による中止率が高率であった。腎機能正常者と比較し、透析患者では、血球減少や精神症状から治療の中止が

高率であり、十分な観察や対策が重要である。

また、透析患者での IFN α 2b の薬物動態は、腎機能正常者と比較し、AUC と Cmax は約 2 倍であり、半減期も延長する。透析患者では、腎機能正常者の通常使用量の半量以下に、減量する必要がある⁸⁾。

2) IFN β 単独療法

IFN β 単独療法の研究は、本邦の Zeniya らの報告で、20 人の透析患者を対象とした症例集積がある。Genotype 1 60% (12/20), genotype 2 40% (8/20), HCV-RNA 15~150 KIU/mL の患者を対象とし、90% (18/20) と高い SVR 率であり、投与中に鬱症状などの重大な副作用がなかったことが報告されている⁹⁾。この報告以外に、透析患者での IFN β 療法の多数症例の報告はなく、透析患者での SVR 率は明確ではない。しかし、国内では腎機能正常者に対する多くの使用経験があり、効果・安全性ともに確立されている。

透析患者での IFN β の薬物動態は、静脈注射および点滴静脈注射ともに、最高血中濃度は腎機能正常者と比較し高値となるが、半減期は腎機能正常者と大きな違いはなく蓄積性もないことから、投与量は腎機能正常者と同量での使用が可能と報告されている。ただし、透析患者への短時間での静脈注射は、急激な血中濃度の上昇から頭痛・悪心・血圧低下などの副作用を惹起することが報告されている。したがって、透析患者での IFN β 療法は、30~60 分程度の点滴静脈注射での投与が推奨される^{10~14)}。

2. ペグインターフェロン (PEG-IFN) 単独療法

1) PEG-IFN 単独療法の効果

2009 年までに報告された透析患者に対する PEG-IFN 単独療法の報告は 11 研究あり、PEG-IFN α -2a が 9 研究、PEG-IFN α -2b が 2 研究である。PEG-IFN α -2a の初回投与量は 135~180 μ g を週 1 回、皮下注射で行われており、SVR 率は 14~75%、中止率は 0~73%であった^{15~25)}。おもな副作用は発熱、食欲低下、倦怠感、血球減少、うつ症状である。SVR 率の高い報告では治療の中止率が低く、SVR 率の低い報告では治療の中止率が高い。

2) 従来型 IFN α 単独療法と PEG-IFN α 単独療法の効果比較

従来型 IFN α 単独療法と PEG-IFN α 単独療法を比較した RCT が報告されている²⁵⁾。血液透析患者 50 人を PEG-IFN α -2a 療法と IFN α -2a 療法に無作為割付けを行い、PEG-IFN α -2a 135 μ g/week と IFN α -2a 3 MU \times 3/week を 24 週継続し、解析は intention-to-treat (ITT) で行われた。結果は、PEG-IFN α -2a vs. IFN α -2a で、SVR (48% vs. 20%, $p=0.07$)、発熱 (12% vs. 44%, $p=0.03$)、中止率 (0% vs. 20%, $p=0.04$) であり、PEG-IFN α -2a は従来製剤と比較し、効果が高く副作用が少なかった。多変量解析で SVR に寄与する因子として、PEG-IFN α -2a 製剤の使用 ($p=0.02$)、HCV-RNA が 800 KIU/mL 未満が有意な要因であった。また、rapid virological response (RVR, 治療開始 4 週後の HCV-RNA 陰性) 群での SVR は 65%、非 RVR 群の SVR は 0% ($p<0.001$) であった。PEG-IFN α -2a, IFN α -2a とともに治療開始早期の HCV-RNA 陰性が得られない症例では、SVR が得られないことがわかった。

3) 薬物動態

PEG-IFN α -2a 90 μ g を単回皮下投与した場合の薬物動態は、クレアチニンクリアランスが 20 mL/min 以上の患者では健康成人と同様であった。しかし、透析患者に PEG-IFN α -2a 45, 90, 135, 180 μ g を単回皮下投与した場合、血中濃度は用量比例的に増加し、135 μ g 投与した時の薬物動態が健康成人に 180 μ g 投与した場合と同様であった (海外の患者が対象)²⁶⁾。

国内の患者を対象とした報告では、PEG-IFN α -2a 90 μ g を単回投与時の血中濃度推移は、Cmax, Tmax は健康成人に 180 μ g 投与した場合と同程度であるが、消失速度の遅延を認めた。PEG-IFN α -2a 45 μ g 単回投与では十分な血中濃度の上昇は得られなかった。また、反復投与時の血中濃度推移は、PEG-IFN α -2a 90 μ g の投与が、健康成人に 180 μ g 投与した場合と同程度の薬物動態であった²⁷⁾。したがって、透析患者への PEG-IFN α -2a の投与量は、90~135 μ g に減量する必要がある。

3. PEG-IFN+リバビリン併用療法

2009年までに報告された透析患者に対するPEG-IFN+リバビリン併用療法の報告は、4研究がある²⁸⁻³¹。PEG-IFN α -2aの初回投与量は135を週1回、PEG-IFN α -2bの初回投与量は50 μ gを週1回皮下注射で行われている。SVR率は29~97%、中止は0~71%で、中止理由は輸血が必要となるような重篤な貧血が多い。ただし、SVRが高率である報告は治療中断も少なく、赤血球造血刺激因子（erythropoiesis stimulating agent；ESA）製剤の増量やリバビリンを隔日投与にするなど工夫がなされている。

また、リバビリンは腎排泄で、クレアチンクリアランスが30 mL/min未満では、AUCが腎機能正常者の3倍以上に上昇し、血液透析で有効に除去できないことが報告されており³²、透析患者への投与は禁忌である。

4. 透析患者へのIFN療法の指針

1) 薬剤と投与方法

- PEG-IFN α -2a 90~135 μ g 週1回皮下注射、総投与期間24~48週
- 天然型IFN α または遺伝子組み換え型IFN α -2b 300~600万単位1日1回 皮下または筋肉注射週3回、総投与期間24~48週
- 天然型IFN β 300~600万単位1日1回 点滴静脈注射（30~60分）週3回、総投与期間24~48週

2) 治療指針の解説

透析患者に対するIFN療法は、腎機能正常者と比較し、SVR率は同等以上であるが、治療の中止率も高い。SVRを得るために重要な因子とし、ウイルス量が少ない、genotype 1以外、PEG-IFNを使用する、早期のウイルス学的反応がある、肝線維化が少ないことがあげられる。

治療を継続できた症例でのSVR率は高いが、腎機能正常者と比較し、透析患者では、血球減少や精神症状から治療の中止が高率である。貧血の際は早期にESA製剤を高用量使用する、好中球減少時は顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）を併用する、IFNの投与量を減量するなどし、治療を完遂することがSVRを得るために重要となる。

また、透析患者でのリバビリンの併用療法は、投与量および投与回数を減らして治療した場合、中止率が低く、高いSVR率が得られた報告がある。単独療法が無効であった再治療の症例、genotype 1で高ウイルス量の症例などへの治療に有効である可能性が高い。しかし、透析患者では蓄積性があり血液透析で除去できないことから、添付文書で禁忌となっており、投与しないことを推奨した。

したがって、透析患者に対する抗ウイルス療法は、IFN α またはIFN β での単独療法を推奨する。IFN α 単独療法の薬剤選択では、RCTの結果から、PEG-IFN α 製剤のSVR率が高く、副作用が少なく、治療中止も少ないことが報告されている。IFN α 製剤で単独療法を行う際の薬剤選択は、PEG-IFN α を推奨する。PEG-IFN α には、PEG-IFN α -2aとPEG-IFN α -2bの2剤があり、本邦ではPEG-IFN α -2aの単独療法が保険適用となっている。

5. その他の治療

1) 肝庇護薬

腎機能正常者では、IFN療法が施行できない、または無効であった肝機能障害症例に、肝庇護薬である、強力ネオミノファーゲンシー[®]（SNMC）、ウルソデオキシコール酸（UDCA、ウルソ[®]）の投与が行われる。腎機能正常者でのRCTや前向き研究で、死亡および肝硬変・肝癌を抑制したエビデンスは少なく^{33,34}、透析患者におけるエビデンスはない。また、肝庇護薬での抗ウイルス効果は認められず、肝庇護薬を投与する場合、肝機能障害症例のALTの低下を目標とし投与を行う。

投与方法：

- ① 強力ネオミノファーゲンシー[®]注 1回40~100 mL 静脈注射、透析ごと
- ② ウルソ[®]（100 mg）6~9錠 分3連日内服

2) Virus removal and eradication by DFPP (VRAD) 療法

VRAD の保険適用は、IFN 再治療、genotype 1b、HCV-RNA 量が 100 KIU/mL 以上の患者を対象とし、施行回数は 5 回までである（血漿処理量、施行時間、施行間隔、施行回数に関するエビデンスはない）。

非透析患者を対象とした、他施設共同前向き試験が施行されており、PEG-IFN+リバビリン療法（30 人）と PEG-IFN+リバビリン+DFPP 療法（74 人）の SVR が比較されている³⁵⁾。SVR が評価可能であった症例のみ対象とし、PEG-IFN+リバビリン療法 50.0%（29/58）、PEG-IFN+リバビリン+DFPP 療法 70.8%（17/24）、 $p=0.094$ と、DFPP 併用群で SVR が高率であったが、有意な SVR の上昇は得られなかった。透析患者を対象とした IFN 療法と DFPP 併用療法の SVR を比較した報告はなく、エビデンスはない。しかし、透析患者でのリバビリン投与は禁忌であり、IFN 再治療を施行する場合の併用療法とし、VRAD の効果が期待されることから、今後の臨床研究の集積により検討が必要となる。

【HCV 感染腎移植レシピエントの解説】

1. HCV 感染と腎移植

Mathurin らは、10 の臨床研究、腎移植患者 2,502 人を対象とした meta-analysis を行い、HCV 抗体陽性患者と陰性患者の腎移植後の糖尿病発症率を報告した³⁶⁾。HCV 抗体陽性患者の糖尿病発症率は、7.9~50.0%と報告により差はあるが、Odds Ratio 3.97（95% confidence interval 1.83-8.61、 p -value=0.047）で、陰性患者の発症率と比較し有意に高率であった。このことが HCV 抗体陽性患者の移植腎の生着率に関与している可能性を指摘している。

Fabrizi らは腎移植患者 834 人（HBs 抗原陽性 128 人、HCV 抗体陽性 216 人）を対象に、10 年後の生存率と腎生着率を報告した³⁷⁾。腎移植 10 年後の生存率は HCV 抗体陽性患者 $65 \pm 5\%$ 、陰性患者 $80 \pm 3\%$ （ $p < 0.001$ ）、腎生着率は HCV 抗体陽性患者 $49 \pm 5\%$ 、陰性患者 $63 \pm 3\%$ （ $p < 0.0001$ ）と HCV 抗体陽性患者は生存率、腎生着率ともに低率であることが示されている。

2. 移植前の IFN 療法

Kamar らは 55 人の HCV 抗体陽性・HCV-RNA 陽性の血液透析患者を対象に、従来型 IFN 療法を施行した³⁸⁾。21 人（38%）が SVR で、この中の 16 人（76%）が腎移植を施行した。22.5 か月（2~88 か月）の観察期間、全例で HCV-RNA 陰性が持続し、1 人も移植後の糖尿病発症はなかった。

Cruzado らは腎移植を施行した HCV 抗体陽性透析患者 78 人（移植前に IFN 療法施行 15 人、未施行 63 人）を対象に、移植後腎炎の発症を検討³⁹⁾。IFN 療法群では 10/15（67%）が SVR を達成し、達成できなかった患者の 1 人のみに移植後腎炎が発症した [1/15（6.7%）]。未施行群では 12/63（19%）に移植後腎炎が発症した。移植前の IFN 療法で移植後腎炎の発症が減少する。

Mahmoud らは、HCV-RNA 陽性の腎移植患者 50 人を対象に、移植前の IFN 治療が移植後の拒絶や腎機能に与える影響を報告した⁴⁰⁾。IFN 治療 group 18 人、非 IFN 治療 group 32 人で、非 IFN 治療 group の慢性拒絶は有意に高く、移植 5 年後の腎機能も有意に低かった。

移植前の IFN 治療が移植腎の生着率に重要である。

3. 移植後の IFN 療法

Fabrizi らは腎移植後に従来型 IFN 療法および従来型 IFN+リバビリン併用療法を施行した 12 研究（102 人）を対象とし、meta-analysis を行った⁴¹⁾。SVR は 18.0%（95% CI 7.0-29.0%）、drop-out は 35.0%（95% CI 20-50%）で、最も多い副作用は移植腎の機能障害であった。移植後の IFN 療法は有効性・安全性ともに乏しい。

4. 腎移植患者の IFN 療法の指針

HCV 感染腎移植レシピエントは、移植後の糖尿病発症が高率で、腎生着および生存率が低下する。移植前の IFN 療法の施行で、移植後糖尿病の発症率が低下し、移植後腎炎の発症率が低下し、慢性拒絶が減少する。しかし、腎移植後の IFN 療法は、SVR が低く、drop-out が多く、移植腎の拒絶を誘発する。

したがって、腎移植を予定している HCV 感染透析患者に対し、移植前に IFN 療法を施行すべきである。そして、HCV 感染腎移植レシピエントは、IFN 療法によって拒絶反応が惹起される可能性が高く、治療の必要性がリスクを上回る場合にのみ施行する [fibrosing cholestatic hepatitis (FCH) など]。

【アブストラクトテーブル】

論文コード	対象	方法	結果
1. Casanovas-Taltavull T, Am J Gastroenterol, 2001 コホート研究	29 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN α 3 MU, 週 3 回の治療を 6 か月間行った。	23 人が治療を完遂し, SVR 率は 62% (18/29) であった。
2. Degos F, Nephrol Dial Transplant, 2001 コホート研究	37 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN α 3 MU, 週 3 回の治療を 12 か月間行った。	12 人が治療を完遂し, SVR 率は 18.9% (7/37) であった。
3. Rocha CM, Liver Int, 2006 コホート研究	46 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN α 3 MU, 週 3 回の治療を 12 か月間行った。	29 人が治療を完遂し, SVR 率は 22% (10/46) であった。
4. Buargub M, Saudi J Kidney Transplant, 2006 コホート研究	35 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN α 3 MU, 週 3 回の治療を 12 か月間行った。	23 人が治療を完遂し, SVR 率は 25.7% (9/35) であった。
5. Yildirim B, Scand J Gastroenterol, 2006 コホート研究	37 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN α 2a 3 MU, 週 3 回の治療を 6 か月間行った。	SVR 率は 54% (20/37) であった。
6. Fabrizi F, J Viral Hepat, 2008 Meta-analysis	28 個の研究, 645 人の C 型慢性肝炎の透析患者 (24 個の研究は従来型の IFN, 4 個の研究は PEG-IFN)	Meta-analysis を行った。	IFN 単独療法全体で, SVR 率は 39%, 中止率は 19%. PEG-IFN に限定した場合, SVR 率は 31%, 中止率は 27%. PEG-IFN の優位性はなかったが, 症例数が少なく限界がある。腎機能正常者の SVR は 7~16%, 中止率は 5~9% であり, 透析患者の効果は高いが, 中止率も高い。
7. Gordon CE, Am J Kidney Dis, 2008 Meta-analysis	25 個の研究, 510 人の C 型慢性肝炎の透析患者 (20 個の研究が従来型の IFN, 3 個の研究が PEG-IFN 単独療法, 2 個の研究が PEG-IFN とリビピリンの併用療法)	Meta-analysis を行った。	IFN 単独療法, SVR 率は 41%, 中止率は 26%. PEG-IFN, SVR 率は 37%, 中止率は 28%. PEG-IFN の優位性はなかったが, 症例数が少なく限界がある。非透析者の SVR は 10~20%, 中止率は 9~14% であり, 透析患者の効果は高いが, 中止率も高い。
8. Uchihara M, Nephron, 1998 非ランダム化比較研究	C 型慢性肝炎の透析患者 4 人と 6 人の非透析患者	透析患者は IFN α 2b 300 万単位, 非透析患者は IFN α 2b 600 万単位を筋肉注射し, 血中濃度を測定	透析患者の半減期は 10 時間であり, 非透析患者の 6 時間よりも有意に長く, AUC も 756 IU \cdot h/mL vs. 324 IU \cdot h/mL で倍の濃度であった。
9. Zeniya M, Hepatol Res, 2010 記述研究	20 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN β 300~600 万単位を週 3 回, 点滴静脈注射を行い, 24~48 週間の投与	Genotype 1 60% (12/20), genotype 2 40% (8/20), HCV-RNA 15~150 KIU/mL の患者を対象とし, 90% (18/20) と高い SVR 率であり, 投与中に鬱症状などの重大な副作用がなかった。

論文コード	対象	方法	結果
10. Nakayama H, Clin Nephrol, 2001 記述研究	5 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN β 600 万単位を静脈注射し血中濃度を測定	半減期は 6.91 ± 2.80 で、IFN β の投与量は減量する必要がない。
11. Nakajima F, Ther Apher Dial, 2007 記述研究	42 歳の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN β 300 万単位を週 3 回、透析時に静脈注射。24 週間の治療を継続した。	HCV-RNA は 6 週で陰性となり、その後、SVR となった。治療中に測定した IFN β の半減期は 65 分であった。
12. 梅田 優, 透析会誌, 1994 記述研究	49 歳の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN β 300 万単位の静脈注射を連日、2 週間。以後、週 3 回、透析時に 6 週間。5 週間の休薬後さらに 4 週間と治療を行った。	HCV-RNA は 4 週で陰性となり、その後、SVR となった。治療中に測定した IFN β の半減期は HD 日 10.3 ± 0.3 分、非 HD 日 13.2 ± 0.1 分で、蓄積は認めなかった。
13. 立花直樹, 透析会誌, 2000 記述研究	36 歳の C 型慢性肝炎の透析患者, genotype 2a, HCV-RNA 8.4 Meq/mL	IFN β 300~600 万単位を静脈注射または点滴で治療を行い、透析日・非透析日の血中濃度を測定。腎機能正常者との薬物動態を比較。	IFN β 600 万単位を非透析日に 3 分間で静脈注射を施行した場合、最高血中濃度 25,600 IU/mL (腎機能正常者の 36 倍) と異常高値を認め、悪心・嘔吐、血圧低下を認めた。IFN β 300~600 万単位を、30~60 分間で点滴注射した場合、最高血中濃度は $254 \pm 102 \sim 303 \pm 132$ IU/mL と腎機能正常者より高値であったが、治療継続許容範囲内であった。蓄積性はなく、透析性もなかった。投与開始 71 日目に頭痛と精神症状のため治療中止。
14. 荒岡利和, 透析会誌, 2009 記述研究	症例 1: 38 歳の C 型慢性肝炎の透析患者, セロタイプ 1, HCV-RNA 1,700 KIU/mL 症例 2: 58 歳の C 型慢性肝炎の透析患者, セロタイプ 2, HCV-RNA 5.9 LogIU/mL	IFN β 600 万単位の 30 分間の点滴注射で治療を行い、透析日・非透析日の血中濃度を測定。	IFN β 600 万単位の 30 分間の点滴注射で、最高血中濃度は 261.6 ± 41.5 IU/mL (症例 1) と 259.6 ± 43.9 IU/mL (症例 2) と個体差なく、蓄積性もなかった。症例 1 は初回治療で SVR なく、再治療は 2 年間投与を継続したが SVR は得られなかった。ただし、2 年間に大きな副作用なく治療が継続できた。症例 2 は 24 週投与で SVR。8 週目に IFN β の関与が疑われる血圧低下を認め 300 万単位に減量。
15. Teta D, Nephrol Dial Transplant, 2005 記述研究	3 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週単独療法を 48 週間施行	Case 1 は genotype 1b・ウイルス量 290 (KIU/mL), case 2 は genotype 3a・ウイルス量 253 (KIU/mL), case 3 は genotype 1b・ウイルス量 594 (KIU/mL) であった。Case 2 と 3 は副作用のため PEG-IFN α -2a 90 μ g/week に減量を必要とした。Case 1 と 3 は SVR が得られ、case 2 は無効であった (SVR 2/3 (67%))。
16. Sporea I, World J Gastroenterol, 2006 記述研究	10 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 180 μ g/週単独療法を 48 週間施行	患者のウイルス量は 4,090~1,000,000 (IU/mL) 以上で、genotype は不明であった。10 人中 6 人が 48 週間の治療を終了し、3 人が SVR を得られた (SVR 3/10 (30%))。
17. Covic A, J Nephrol, 2006 コホート研究	78 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週単独療法を 48 週間施行	SVR 率は 14.1% で、有害事象は 83% (インフルエンザ症状や血球減少など) に発生した。SVR 率は低く、有害事象が高率に発生した。
18. Kokoglu OF, J Gastroenterol Hepatol, 2006 非ランダム化比較試験	25 人の C 型慢性肝炎の透析患者	コントロール群 13 人と PEG-IFN α -2a 135 μ g/週群 12 人で、48 週間治療を継続した。	コントロール群は genotype 1a 5 人、genotype 1b 8 人、ウイルス量 $8.1 \pm 5.9 (\times 10^5 \text{ copy/mL})$, PEG-IFN α -2a 群は genotype 1a 3 人、genotype 1b 9 人、ウイルス量 $8.4 \pm 5.3 (\times 10^5 \text{ copy/mL})$ 。SVR 率は、PEG-IFN α -2a 群で 75% (9/12) 観察群で 7.1% (1/13) であった。血球減少や倦怠感など副作用を認めたが、脱落した患者はいなかった。PEG-IFN α -2a 療法は効果が高く、副作用が少ない。

論文コード	対象	方法	結果
19. Chan TM, Nephrology, 2007 記述研究	6 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週を 48 週間施行	2 人が 48 週間の治療を継続し, 4 人は中断した. SVR 率は 33.3% (2/6) であった. 中断の理由は, ウイルス学的効果がないため中止, 胆石症, 虚血性心疾患, 副作用と関係なく中止が各 1 人だった.
20. Casanovas-Taltavull T, Transplant Proc, 2007 コホート研究	12 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週単独療法を 48 週間施行	SVR 率は 25% (3/12) と低く, 治療を継続できなくなる有害事象が 33% (4/12) に発症, さらに 1 人は脳卒中で 10 週間目に死亡した.
21. Ayaz C, World J Gastroenterol, 2008 非ランダム化比較試験	36 人の C 型慢性肝炎の透析患者	コントロール群 14 人と PEG-IFN α -2a 135 μ g/週群 22 人で, 48 週間治療を継続した.	SVR 率は, PEG-IFN α -2a 群で 50% (11/22) 観察群で 7.1% (1/14) であった. PEG-IFN α -2a 群の中止率は 22.7% (5/22) で, 中止理由は貧血, 脱力感, 出血であった.
22. Akhan SC, Infection, 2008 コホート研究	12 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週で治療	7/12 (58%) が 12 週の 2 log drop を達成し, 50% が SVR となった. 血小板減少が強かった.
23. Russo MW, Nephrol Dial Transplant, 2006 非ランダム化比較試験	16 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2b 1.0 μ g/kg (9 人) と 0.5 μ g/kg (7 人) に無作為割り付けを行い, 48 週間治療を継続した.	SVR 率は 1.0 μ g/kg で 22%, 0.5 μ g/kg で 0%, $p=0.47$, 中止率は 1.0 μ g/kg で 56%, 0.5 μ g/kg で 28%, $p=0.36$ であった. 投与量により SVR 率や中止率に有意差はなかったが, 両群ともに低い SVR 率と高い中止率であった.
24. Tan SS, Hepatology, 2007 コホート研究	34 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2b を 0.5 μ g/kg/週から開始し, 0.25 μ g/kg/週ずつ増量しゲノタイプ 1 型には 48 週間, ゲノタイプ 2/3 型には 24 週間の治療を行った.	32% が有害事象のため治療を完遂できず貧血がもっとも顕著で 65% に輸血を要したが, 50% の例で SVR が得られた.
25. Liu CH, Gut, 2007 ランダム化比較試験	50 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週 (25 人) と IFN α -2a 3 MU 週 3 回 (25 人) に無作為割り付け, 24 週間治療を行い ITT 解析を行った.	PEG-IFN α -2a vs. IFN α -2a で, SVR (48% vs. 20%, $p=0.07$), 発熱 (12% vs. 44%, $p=0.03$), 中止率 (0% vs. 20%, $p=0.04$) であり, PEG-IFN α -2a は従来製剤と比較し効果が高く, 副作用が少なかった. RVR 群での SVR は 65%, 非 RVR 群の SVR は 0% ($p<0.001$) であった. PEG-IFN α -2a, IFN α -2a とともに治療開始早期の HCV-RNA 陰性が得られない症例では, SVR が得られないことがわかった. 多変量解析で SVR に寄与する因子とし PEG-IFN α -2a 製剤の使用 ($p=0.02$), HCV-RNA が 800 KIU/mL 未満 ($p=0.007$) が有意な要因であった.
26. ベガシス 医薬品インタビューフォーム (改定第 10 版), 2008 非ランダム化比較試験	腎機能障害患者および健康成人 30 人	腎機能障害患者および健康成人に PEG-IFN α -2a 90 μ g を単回皮下投与. 透析患者に PEG-IFN α -2a 45, 90, 135, 180 μ g を単回皮下投与. 薬物動態を検討.	薬物動態はクレアチニンクリアランスが 20 mL/min 以上の患者では健康成人と同様であった. しかし, 透析患者に PEG-IFN α -2a 45, 90, 135, 180 μ g を単回皮下投与した場合, 曝露量は用量比例的に増加し, 135 μ g 投与した時の曝露量は健康成人に 180 μ g 投与した場合と同様であった.

論文コード	対象	方法	結果
27. 秋葉 隆, 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 B 型及び C 型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究 平成 17 年度分担研究報告書; 2006 コホート研究	4 人の C 型肝炎の透析患者	2 人は PEG-IFN α -2a 45 μ g, 2 人は PEG-IFN α -2a 90 μ g を週に 1 回皮下注射	PEG-IFN α -2a 90 μ g を単回投与時の血中濃度推移は, Cmax, Tmax は健康成人に 180 μ g 投与した場合と同程度であるが, 消失速度の遅延を認めた. PEG-IFN α -2a 45 μ g 単回投与では十分な血中濃度の上昇は得られなかった. また, 反復投与時の血中濃度推移も PEG-IFN α -2a 90 μ g の投与が, 健康成人に 180 μ g 投与した場合と同程度の薬物動態であった.
28. Bruchfeld A, J Viral Hepat, 2006 記述研究	6 人の C 型肝炎の透析患者 (genotype 1 は 4 人, genotype 1 以外は 2 人, 投与前のウイルス量は不明)	PEG-IFN+リバビリン併用療法を施行	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週+リバビリン 1,200~1,800 mg/週併用療法群は, genotype 1 が 1 人, genotype 1 以外が 1 人で SVR 2/2 (100%) であった. PEG-IFN α -2b 50 μ g/週+リバビリン 1,400~2,000 mg/週群は, genotype 1 が 3 人, genotype 1 以外が 1 人で SVR 1/4 (25%) であった. 全体での drop-out は 50% (3/6) であった.
29. Rendina M, J Hepatol, 2007 症例対象研究	35 人の C 型肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週+リバビリン 200 mg/日併用療法を行った.	genotype 1 の患者は 16 人, ウイルス量 392,893 \pm 174,963 (copy/mL) で 48 週間の併用療法後, SVR 15/16 (94%), genotype 1 以外の患者は 19 人, ウイルス量 280,188 \pm 249,798 (copy/mL) で 24 週間の併用療法後, 19/19 (100%) であった. 35 人の背景をマッチさせたコントロールグループは SVR 0% だった. 副作用の貧血に対しては, EPO 40,000 単位/週まで増量し, リバビリンの内服を連日から隔日に変更, 白血球減少に対しては G-CSF を使用し, drop-out を減少させた.
30. van Leusen R, Nephrol Dial Transplant, 2008 記述研究	7 人の C 型肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週と 200 mg/日のリバビリン内服を行い, ゲノタイプ 1 型と 4 型は 48 週間, ゲノタイプ 2 型と 3 型は 24 週間の治療を行った.	SVR はゲノタイプ 1/4 で 60% (3/5), ゲノタイプ 2/3 で 100% (2/2) であった. エリスロポエチンと輸血を必要とする副作用がみられたが, 治療を完遂できた.
31. Carriero D, Int J Artif Organ, 2008 コホート研究	15 人の C 型肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週と 200 mg/日のリバビリン内服	SVR は 4/14 (28.6%) であった. 3 例はリバビリン中止, 10/14 (71.4%) が drop-out となり, 原因の大多数が貧血であった. 7 例は輸血を要した.
32. レベトール 医薬品インタビューフォーム (改定第 3 版), 2005 非ランダム化比較試験	腎機能正常者 (Ccr 90 mL/min 以上, Ccr 61~90 mL/min, Ccr 31~60 mL/min, Ccr 10~30 mL/min) の CKD 患者および, 血液透析患者, 各群 6 人	空腹時にリバビリン 400 mg を単回経口投与	リバビリンはクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満では AUC が Ccr 90 mL/min 以上の人の 3 倍以上に上昇するので, 禁忌である. さらに血液透析で有効に除去できない.
33. Kumada H, Oncology, 2002 コホート研究	SNMC 40~100 mL/日, 連日投与を受けている, C 型肝炎患者 181 人	患者背景を合わせた, SNMC が投与されていない C 型肝炎患者 221 人を対象とし, 肝硬変および肝癌の発症率を比較	SNMC 投与を受けている患者では, ALT 正常化の割合は有意に高く, 肝硬変および肝癌の発症率は有意に低かった.
34. Omata M, Gut, 2007 ランダム化比較試験	596 人の IFN 療法が無効であった C 型肝炎患者	無作為に UDCA 150 mg/日, 600 mg/日, 900 mg/日の 3 群に割り付け, 24 週間内服. AST, ALT, GGT の変化を比較.	AST, ALT は, 150 mg 群と比較し, 600 mg 群・900 mg 群で有意に低下していたが, 600 mg 群と 900 mg 群で差はなかった. GGT は, 150 mg 群・600 mg 群と比較し, 900 mg 群で有意に低下していた. すべての群で HCV-RNA 量に変化はなかった.

論文コード	対象	方法	結果
35. Fujiwara K, Hepatol Res, 2007 非ランダム化比較試験	C型慢性肝炎難治症例193人を対象に、患者希望でDFPP併用群と非併用群に割り付け.	各群でのHCV-RNA減少量, SVRを比較.	PEG-IFN+リバビリン療法(30人)とPEG-IFN+リバビリン+DFPP療法(74人)のSVRを比較. SVRが評価可能であった症例のみ対象とし, PEG-IFN+リバビリン療法50.0%(29/58), PEG-IFN+リバビリン+DFPP療法70.8%(17/24), $p=0.094$ と, DFPP併用群でSVRが高率であったが, 有意なSVRの上昇は得られなかった.
36. Mathurin P, Hepatology, 1999 Meta-analysis	10の臨床研究, 腎移植患者2,502人	Meta-analysisを行い, HCV抗体陽性患者と陰性患者の腎移植後の糖尿病発症率を比較	HCV抗体陽性患者の糖尿病発症率は, 7.9~50.0%と報告により差はあるが, Odds Ratio 3.97 (95% confidence interval 1.83-8.61, p -value = 0.047)で, 陰性患者の発症率と比較し有意に高率であった.
37. Fabrizi F, Am J Transplant, 2005 コホート研究	腎移植患者834人(HBs抗原陽性128人, HCV抗体陽性216人)	10年後の生存率と腎生着率を比較	腎移植10年後の生存率はHCV抗体陽性患者は $65\pm 5\%$, 陰性患者は $80\pm 3\%$ ($p<0.001$), 腎生着率はHCV抗体陽性患者は $49\pm 5\%$, 陰性患者は $63\pm 3\%$ ($p<0.0001$)とHCV抗体陽性患者は生存率, 腎生着率ともに低率であった.
38. Kamar N, J Am Soc Nephrol, 2003 コホート研究	55人のHCV抗体陽性・HCV-RNA陽性の血液透析患者	移植前にIFN療法を施行し, 腎移植後, 免疫抑制中での, HCV-RNAを評価	21人(38%)がSVRで, この中の16人(76%)が腎移植を施行した. 22.5か月(2~88か月)の観察期間, 全例でHCV-RNA陰性が持続し, 1人も移植後の糖尿病発症はなかった.
39. Cruzado JM, Am J Transplant, 2003 コホート研究	腎移植を施行したHCV抗体陽性透析患者78人(移植前にIFN療法施行15人, 未施行63人)	de novo glomerulonephritisの発症を比較	IFN療法群では10/15(67%)がSVRを達成し, 達成できなかった患者の1人のみにde novo glomerulonephritisが発症した[1/15(6.7%)]. 未施行群では12/63(19%)にde novo glomerulonephritisが発症した. 移植前のIFN療法でde novo glomerulonephritisの発症が減少する.
40. Mahmoud IM, Nephron Clin Pract, 2005 コホート研究	HCV-RNA陽性の腎移植患者50人	移植前のIFN治療が移植後の拒絶や腎機能に与える影響を検討	IFN治療group 18人, 非IFN治療group 32人で, 非IFN治療groupの慢性拒絶は有意に高く, 移植5年後の腎機能も有意に低かった.
41. Fabrizi F, Aliment Pharmacol Ther, 2006 Meta-analysis	腎移植後に従来型IFN療法および従来型IFN+リバビリン併用療法を施行した12研究(102人)	Meta-analysisを行い, SVRおよびdrop-outを検討	SVRは18.0%(95% CI 7.0-29.0%), drop-outは35.0%(95% CI 20-50%)で, 最も多いside-effectは移植腎の機能障害であった. 移植後のIFN療法は有効性・安全性ともに乏しい.

文献

- 1) Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Benasco C, Serrano T, Casanova A, Pérez JL, Guerrero L, González MT, Andres E, Gil-Vernet S, Casais LA : Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis : results after transplantation. Am J Gastroenterol 96 : 1170-1177, 2001
- 2) Degos F, Pol S, Chaix ML, Laffitte V, Buffet C, Bernard PH, Degott C, Carnot F, Riffaud PC, Chevret S : The tolerance and efficacy of interferon-alpha in hemodialysis patients with HCV infection : a multicentre, prospective study. Nephrol Dial Transplant 16 : 1017-1023, 2001
- 3) Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP, Carvalho-Filho RJ, Pace FH, Silva IS, Pestana JO, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz ML : Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. Liver Int 26 : 305-310, 2006
- 4) Buargub M, El Huni S, Tagdi M : Tolerance and efficacy of interferon-alpha in hemodialysis patients in Tripoli. Saudi J Kidney Transplant 17 : 338-343, 2006
- 5) Yildirim B, Durak H, Ozaras R, Canbakan B, Ozkan P, Ozbay G, Senturk H : Liver steatosis in hepatitis C positive hemodialysis patients and factors affecting IFN-2a treatment. Scand J Gastroenterol 41 : 1235-1241, 2006
- 6) Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P : Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients : meta-analysis

- of clinical trials. *J Viral Hepat* 15 : 79-88, 2008
- 7) Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB : Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection : a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 51 : 263-277, 2008
 - 8) Uchihara M, Izumi N, Sakai Y, Yauchi T, Miyake S, Sakai T, Akiba T, Marumo F, Sato C : Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients : increased serum levels of interferon. *Nephron* 80 : 51-56, 1998
 - 9) Zeniya M, Yokoyama K, Imamura N, Murai S, Ishikawa T, Hokari A, Koike K, Takahashi H, Sadaoka S : Significance of interferon- β for the treatment of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Hepatol Res* 40 : 862-869, 2010
 - 10) Nakayama H, Shiotani S, Akiyama S, Gotoh H, Tani M, Akine Y : Pharmacokinetic study of human natural beta-interferon in patients with end-stage renal failure. *Clin Nephrol* 56 : 382-386, 2001
 - 11) Nakajima F, Fukii M, Kitamura T, Sakaida A, Sakaguchi M, Oka H, Morimoto S, Masaki H, Yamahara H, Shibahara N, Inoue T : A case report of interferon beta monotherapy for high hepatitis C viral load in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 11 : 306-308, 2007
 - 12) 梅田 優, 南 英利, 泉 暢英, 山本光浩, 貫野 徹, 尾崎祐吉 : インターフェロン β による C 型肝炎合併血液透析患者の 1 治療例. *透析会誌* 27 : 63-68, 1994
 - 13) 立花直樹, 赤穂伸二, 出浦 正, 樋口 誠, 洞 和彦, 小口寿夫, 袖山 健, 白鳥勝子, 清澤研道 : C 型慢性肝炎に対しインターフェロン β 治療を行った透析患者の 1 例—IFN β 薬物動態の検討—. *透析会誌* 33 : 61-67, 2000
 - 14) 荒岡利和, 竹岡浩也, 西岡敬祐, 岸 誠司, 荒木 真, 岸 史, 繁田令子, 村上太一, 近藤直樹, 松浦元一, 吉川和寛, 美馬 晶, 長井幸二郎, 高橋利和, 安部秀斉, 池田昌樹, 近藤麻紀子, 杉山あずさ, 菅野雅彦, 土井俊夫 : C 型慢性肝炎合併維持血液透析患者に対する安全かつ効果的なインターフェロン β 治療法の検討. *透析会誌* 42 : 393-402, 2009
 - 15) Teta D, Luscher BL, Gonvers JJ, Francioli P, Phan O, Burnier M : Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 991-993, 2005
 - 16) Sporea I, Popescu A, Sirlu R, Golea O, Totolici C, Danila M, Vernic C : Pegylated-interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic haemodialysis. *World J Gastroenterol* 12 : 4191-4194, 2006
 - 17) Covic A, Maftai ID, Mardare NG, Ioniță-Radu F, Totolici C, Tuță L, Golea O, Covic M, Volovăț C, Gusbeth-Tatomir P, Mircescu G : Analysis of safety and efficacy of pegylated-interferon alpha-2a in hepatitis C virus positive hemodialysis patients : results from a large, multicenter audit. *J Nephrol*. Nov-Dec 19 : 794-801, 2006
 - 18) Kokoglu OF, Ucmak H, Hosoglu S, Cetinkaya A, Kantarceken B, Buyukbese MA, Isik IO : Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 21 : 575-580, 2006
 - 19) Chan TM, Ho SK, Tang CS, Tse KC, Lam MF, Lai KN, Yung S : Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nephrology (Carlton)*. 12 : 11-17, 2007
 - 20) Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Llobet M, Cruzado JM, Castellote J, Casanova A, Niubó J, Valls C, Serrano T : Preliminary results of treatment with pegylated interferon alpha 2A for chronic hepatitis C virus in kidney transplant candidates on hemodialysis. *Transplant Proc* 39 : 2125-2127, 2007
 - 21) Ayaz C, Celen MK, Yuce UN, Geyik MF : Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 14 : 255-259, 2008
 - 22) Akhan SC, Kalender B, Ruzgar M : The response to pegylated interferon alpha 2a in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Infection* 36 : 341-344, 2008
 - 23) Russo MW, Ghalib R, Sigal S, Joshi V : Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 21 : 437-443, 2006
 - 24) Tan SS, Abu Hassan MR, Abdullah A, et al. : Treatment of hemodialysis (HD) patients with chronic hepatitis C (CHC) using an escalating dose regimen of pegylated interferon (PEG-IFN) alpha-2b. *Hepatology* 46 : 363^a-364^a, 2007
 - 25) Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, Hung PH, Kao JH, Liu CJ, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Kao JH, Chen DS : Pegylated interferon alpha-2a versus standard interferon alpha-2a for treatment-naïve dialysis patients with chronic hepatitis C : a randomized study. *Gut* 57 : 525-530, 2007
 - 26) ベガシス 医薬品インタビューフォーム (改定第 10 版). p23, 2008
 - 27) 秋葉 隆, 菊地 勸 : 慢性血液透析中の C 型慢性肝炎患者に対するベグインターフェロン α -2a 製剤の有効性および投与方法に関する研究. 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 B 型及び C 型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究 平成 17 年度分担研究報告書 : 5-11, 2006
 - 28) Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R : Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 13 : 316-321, 2006
 - 29) Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoruso AC, Stallone G, Schena FP, Di Leo A, Francavilla A : The

- treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 46 : 768-774, 2007
- 30) van Leusen R, Adang RP, de Vries RA, Cnossen TT, Konings CJ, Schalm SW, Tan AC : Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 721-725, 2008
 - 31) Carriero D, Fabrizi F, Uriel AJ, Park J, Martin P, Dieterich DT : Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low-dose ribavirin. *Int J Artif Organ* 31 : 295-302, 2008
 - 32) レベトール 医薬品インタビューフォーム (改定第3版). p2, 2005
 - 33) Kumada H : Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology* 62 : 94-100, 2002
 - 34) Omata M, Yoshida H, Toyota J, Tomita E, Nishiguchi S, Hayashi N, Iino S, Makino I, Okita K, Toda G, Tanikawa K, Kumada H : Japanese C-Viral Hepatitis Network : A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 56 : 1747-1753, 2007
 - 35) Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S : The Virus Reduction Therapy Study Group : Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatol Res* 37 : 701-710, 2007
 - 36) Mathurin P, Mouquet C, Poynard T : Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplant outcome. *Hepatology* 29 : 257-263, 1999
 - 37) Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G : Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation : meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 5 : 2433-2440, 2005
 - 38) Kamar N, Toupance O, Buchler M, Sandres-Saune K, Izopet J, Durand D, Rostaing L : Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 14 : 2092-2098, 2003
 - 39) Cruzado JM, Casanovas-Taitavull T, Torras J : Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 3 : 357-360, 2003
 - 40) Mahmoud IM, Sobh MA, El-Habashi AF, Sally ST, El-Baz M, El-Sawy E, Ghoneim MA : Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C : study of tolerance, efficacy and post-transplantation course. *Nephron Clin Pract* 100 : 133-139, 2005
 - 41) Fabrizi F, Lunghi G, Dixit V, Martin P : Meta-analysis : anti-viral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther* 24 : 1413-1422, 2006

5. 血液透析施設における HCV 感染の予防

【ステートメント】

1. 血液透析施設において HCV を含む血液感染する病原体の感染を予防するために厳格な感染コントロール手順を適応実施するよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)
2. 厳格な感染コントロール手順に加えて HCV 感染患者の固定ないし隔離と, 専用の透析機器(コンソール)の使用を行うよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)
3. 感染コントロール手順は, 血液または体液の患者間の直接的または汚染された手袋, 医療材料, 機器を介した伝播を効果的に予防できる衛生上の注意事項を含むよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)
4. 血液透析施設における HCV ウイルス肝炎感染防止策の成績を評価する場合, 感染対策の実施状況の観察と, 感染状況の定期的な監視と, 感染状況に応じた感染コントロール策の見直しを含めることを推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

【解 説】

1. 血液透析施設において HCV を含む血液感染する病原体の感染を予防するために厳格な感染コントロール手順を適応実施するよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

HCV ウイルスの院内感染が透析施設内で起きていることは, 疫学的にも, ウイルス分子生物学的にも記述されている^{1,2)}。そのもっとも頻度の高い患者間の感染ルートは, 感染コントロールに違反した操作による, 投与される薬品の汚染や手袋を含む透析施設内の機器や物品の表面の汚染が原因となっている^{1,2)}。現在の設備では, 透析機器内での感染の伝播は考えにくい³⁾。ほかの原因としては, 患者同士の直接の接触による感染や, 透析施設外での医療行為, たとえば輸血⁴⁾などがあげられるもののその頻度は低いものと推測される。したがって, HCV 感染を防止するためには, 効果的な感染コントロール手順を決定し順守すること, また定期的に感染コントロール手順を見直して修正を加えていくことが求められる^{a,b,c,d)}。わが国では, 透析施設における感染コントロール手順を定めたものとしては厚生労働省の厚生科学研究費補助金により作成された「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」^{c)}が広く用いられている。

2. 厳格な感染コントロール手順に加えて HCV 感染患者の固定ないし隔離と, 専用の透析機器(コンソール)の使用を行うよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

倫理的な制限から, 感染実験が行えず, ほとんど観察研究の結果に頼らざるを得ない。本邦の HCV 感染罹患率は, 欧米より明らかに高い⁵⁾。HCV 新規感染率 HCV 罹患率の高い施設で高い, 隔離透析を行えるステーション数が多いと新規感染が少ないなどの多施設観察研究の成績⁵⁾, HCV 感染患者隔離を行う施設では行わない施設より感染が少ないなどの観察研究⁶⁾, 多施設介入研究⁷⁾から, HCV 患者の隔離(isolation)ないしはベッド固定(dedicated HD machines)を行うよう推奨する。このステートメントはアメリカ合衆国の CDC ガイドライン^{a)}とは異なるものの, わが国の HCV 罹患率の高さや, 本邦の HCV 陽性透析患者の生命予後を悪化しているとの観察⁸⁾から, また, ドイツ臨床腎臓ワーキンググループ 2006 の記載^{d)}などから必要な感染コントロール手順と判断される。

3. 感染コントロール手順は、血液または体液の患者間の直接的または汚染された手袋、医療材料、機器を介した伝播を効果的に予防できる衛生上の注意事項を含むよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

厚生労働省によれば各病院は「感染対策マニュアル」を感染対策委員会により独自に作成しなければならないとされている。しかしながら、小規模施設では、病院ごとにマニュアルを作成し、感染状況をサーベイしながら修正を加えていくことは至難である。そこで、透析施設の感染コントロール手順として、「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」が厚生労働省科学研究費補助金を受けて、日本透析医会、日本透析医学会、日本臨床工学技士会、日本腎不全看護学会の協力をうけて創られ⁹⁾、その作成の「手本」として用いられている⁹⁾。さらにその遵守により HCV 新規感染率が低下したとの観察も報告されている¹⁰⁾。

ダイアライザーの再使用は、専門業者によるか、専門機器を用いしっかりした感染コントロール手順を遵守して施行することで感染のリスクは増加しないとの報告も散見されているが、わが国には専門業者も専門機器も存在しないし、保険償還される透析器は再使用が認められていない。十分な注意を払ってこのような条件下で施行しなければ感染の増加が起こる⁶⁾ことは十分予想されるので、再使用しないことを推奨する。

4. 血液透析施設における HCV ウイルス肝炎感染防止策の成績を評価する場合、感染対策の実施状況の観察と、感染状況の定期的な監視と、感染状況に応じた感染コントロール策の見直しを含めることを推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

2003 年 11 月にスペインの 9 透析施設の透析作業を観察した結果では、透析施設スタッフの手袋の装着率は決められた手技の 93%であったものの、患者接触後の手洗いは 36%、患者接触前の手洗いはわずかに 14%しかなかった¹¹⁾。集団発生後に行われた感染コントロール手技がどのように行われているかを直接観察した調査では¹²⁾、①手洗い手技の不徹底、②手袋交換の不徹底、とくに緊急の動静脈瘻止血などの場合、③血液汚染された回路を透析室内を袋に入れずに持ち運ぶ、④血液汚染された透析装置を定期的に除染する作業を怠る、⑤汚染された圧トランスデューサープロテクタの交換を怠る、など問題点がみつまっているが、スタッフに聞き取り調査を行った場合にはほとんど発見されない¹³⁾。

血液透析施設における HCV ウイルス肝炎感染防止策の成績を評価する場合、感染対策の実施状況の観察と、感染状況の定期的な監視と、感染状況に応じた感染コントロール策の見直しを含めることを推奨する。

【アブストラクトテーブル】

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
1	Kokubo S, J Viral Hepat, 2002 観察研究	2000 年 3 月に起きた HCV 集団感染 10 例	HCV-E1 領域 (411-bp) の解析と phylogenetic-tree analysis, 疫学的検討	この解析で患者 10 例とキャリア 1 例の類似性が明らかになり, 疫学的検討から, ヘパリンバイエルの汚染による集団感染と確認された。
2	Furusyo N, Infect Control Hosp Epidemiol, 2004 観察研究	2000 年 9 月に起きた HCV 感染 5 例	HCV の PCR と 5'NC 領域の検討を行った。	5 症例の 5'NC 領域はその前に治療を受けたキャリア 1 例と一致し, ヘパリン生食液の汚染によると確認された。
3	Noiri E, Am J Kidney Dis, 2001 実験研究	透析中の血圧低下のない HCV 陽性血液透析患者 12 例	High Flux Polysulphon 透析器で Qb 180~250 mL/min, Qd 200 mL/min で透析を施行し, 採血・採液し RT-PCR 法で検討した。	臨床的に用いられる TMP<18.75 mmHg では, 透析液に HCV が検出されることはない。

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
4	Stramer SL, N Engl J Med, 2004 観察研究	アメリカ合衆国の 7,164,054 件の献血	“minipools” 法により HIV-1 and HCV-RNA を検出した.	12 症例が HIV-1 RNA 陽性, 170 症例 が HCV-RNA 陽性と判明し, 輸血実行 が阻止された. 輸血による HIV, HCV 感染リスクは 200 万件に 1 回程度に抑 えられた.
5	Fissell RB, Kidney Int, 2004 観察研究	7 か国 308 透析施設 の血液透析患者	無作為に抽出した血液 透析患者を prospective に観察した.	HCV の罹患率は 2.6~22.9% (平均 13.5%), 新規感染は透析期間が長い, 罹患率が高いと多く, 訓練されたス タッフが多いと少なかった.
6	dos Santos JP, Nephrol Dial Transplant, 1996 後ろ向き観察研究	ポルトガルの 71 血 液透析施設	1994 年に HCV に関す るアンケート調査を 行った.	北部の私立施設で, HCV 患者隔離また は固定透析を行い, 再使用する場合は 隔離室で再生している施設で新規感染 が少なかった.
7	Shamshirsaz AA, BMC Nephrol, 2004 無作為化介入研究	イランの 12 透析施 設 1,035 名の多施設 RCT	HCV 専用コンソールと する施設と共用とする 施設に無作為に割り付 けて HCV 感染率を観 察した.	HCV 専用コンソールを用いた施設で は HCV 陽性化率は 1.6%, 共用とした 施設では 4.7% だった.
8	Nakayama E, J Am Soc Nephrol, 2000 観察研究	わが国の 16 施設の 血液透析患者 1,470 名	HCV 抗体の有無と予後 を前向きに 7 年間観察 した研究	HCV 抗体陽性患者は 276 例中 91 例, 陰性患者は 1,193 例中 277 例死亡した ($p < 0.01$), 死因は陽性患者に肝硬変肝 臓が多かった.
9	安藤亮一, 透析会誌, 2009 観察研究	我が国の全慢性透析 施設	アンケート形式で, 各 透析施設の感染コン ロール手順を調査した.	おおむね「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」を遵守した手順が行われ, 改善傾向があるが, 人手を要する規定 などは遵守率が低かった.
10	鶴田良成, 日本透析医会雑誌, 2002 観察研究	愛知県 44 施設 2,766 名の血液透析 患者とキャリア 1 例	アンケートによる「感 染予防マニュアル」順 守状況調査と感染頻度 調査	HCV 新規感染 2000 年 11 名 (0.33%) が 2001 年 2 名 (0.07%) と有意に減少, マニュアル順守状況は改善した.
11	Arenas MD, Nephrol Dial Transplant, 2005 観察研究	スペインの 9 透析施 設	2003 年 11 月に 9 透析 施設の透析作業を観 察した.	透析施設スタッフの手袋の装着率は 93% で, 患者との接触後の手洗いは 36%, 患者と接触前の手洗いは 14% し かなかった.
12	Delarocque-Astagneau E, Infect Control Hosp Epi- demiol, 2002 観察研究	血液透析施設 (患者 数 90 名)	2a/2c の HCV ウイルス 肝炎症例のケースコン トロール研究	透析機器を通じた感染である可能性が 示唆された. これに対する防御策を講 じたところその後の感染がないことも これを示唆する.
13	Izopet J, J Medical Virology, 1999	1 施設の血液透析患 者 70 名	1994 年 1 月から前向き に観察して 11 例の HCV ウイルス新規感染 例を確認した.	感染は 3 グループに分かれ, それぞ れが, 同一既感染者からのウイルスによ り, 感染同一シフト同一透析室で治療 されていたことが明らかになった. HCV 感染患者の隔離透析が必要では ないかと示唆する.

文献

- 1) Kokubo S, Horii T, Yonekawa O, Ozawa N, Mukaide M: A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. J Viral Hepat 9: 450-454, 2002
- 2) Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, Kashiwagi K, Etoh Y, Hayashi J: Confirmation of Nosocomial Hepatitis C Virus Infection in a hemodialysis unit. Infect Control Hosp Epidemiol 25: 584-590, 2004
- 3) Noiri E, Nakao A, Oya A, Fujita T, Kimura S: Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. Am J Kidney Dis 37: 38-42, 2001
- 4) Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Dodd RY, Busch MP: National Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group: Detection of HIV-1 and HCV Infections among Antibody-Negative Blood Donors by Nucleic Acid-Amplification Testing. N Engl J Med 351: 760-768, 2004

- 5) Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young EW : Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents : The DOPPS. *Kidney Int* 65 : 2335-2342, 2004
- 6) dos Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo Neto M, Pereira BJ : Impact of dialysis room and reuse strategy on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 2017-2022, 1996
- 7) Shamshirsaz AA, Kamgar M, Bekheirnia WR, Ayazi F, Hashemi SR, Bouzari M, Habibzadeh WR, Pourzahedgilani N, Broumand V, Shamshirsaz AA, Moradi M, Borghei M, Haghghi NN, Broumand B : The role of hemodialysis machines dedication in reducing Hepatitis C transmission in the dialysis setting in Iran : A multicenter prospective interventional study. *BMC Nephrol* 5 : 13-17, 2004
- 8) Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C : Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 11 : 1896-1902, 2000
- 9) 安藤亮一, 秋葉 隆 : 血液透析施設におけるウイルス性肝炎に関する院内感染防止対策の現況. *透析会誌* 42 : 423-433, 2009
- 10) 鶴田良成, 渡邊有三, 山崎親雄, 前田憲志 : 愛知県の透析施設における B 型および C 型肝炎ウイルス感染の現況 (第 2 報). *日本透析医会雑誌* 17 : 422-429, 2002
- 11) Arenas MD, Sanchez-Paya J, Barril G, García-Valdecasas J, Gorrioz JL, Soriano A, Antolin A, Lacueva J, García S, Sirvent A, Espinosa M, Angoso M : A multicentric survey of the practice of hand hygiene in haemodialysis units : factors affecting compliance. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 1164-1171, 2005
- 12) Delarocque-Astagneau E, Baffoy N, Thiers V, Simon N, de Valk H, Laperche S, Couroucé AM, Astagneau P, Buisson C, Desenclos JC : Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit : potential transmission by the hemodialysis machine? *Infect Control Hosp Epidemiol* 23 : 328-334, 2002
- 13) Izopet J, Pasquier C, Sandres K, Puel J, Rostaing L : Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Medical Virology* 58 : 139-144, 1999

参考としたガイドラインやマニュアル

- a) Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease. *MMWR* 47(RR19) : 1-39, 1998
- b) Recommendations for preventing transmission of infection among chronic hemodialysis patients. *MMWR* (RR05) : 1-43, 2004
- c) 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 (三訂版). 平成 19 年厚生労働科学研究費補助金により肝炎等克服緊急対策研究事業, 東京, 2007
- d) Überarbeitung der hygenrelevanten Abschnitte ges Dialysestandard, 2006