

2003/1/30

平成 15 年度

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

血液透析施設における C 型肝炎感染対策事故
(含：透析事故) 防止体制の確立に関する研究

研究報告書

主任研究者 山崎 親雄

2004 年 3 月

目 次

[統括研究報告書]

血液透析施設における C 型肝炎感染事故（含：透析事故）防止体制の 確立に関する研究	1
---	---

[分担研究報告書]

本邦の血液透析施設における C 型ウイルス肝炎感染の実態調査	9
透析医療における高感度 HCV 抗原検査の有用性の評価に関する研究	13
春日井地区透析施設における透析患者の肝炎抗体陽性率の検討	21
透析室におけるウィルス性肝炎集団感染事故調査報告書に関する 文献学的考察	25
「透析医療事故の定義」及び「透析医療事故（ブラッドアクセス関連）の 実態」に関する研究	33
院内感染および事故防止を考えた透析室施設基準の作成に関する研究	57
「透析看護度と適正人員配置基準」に関する研究	79
透析医療における事故の実態把握と改善への取り組み	89

[統括研究報告書]

**血液透析施設における C 型肝炎感染事故
(含：透析事故) 防止体制の確立に関する研究**

血液透析施設における C 型肝炎感染事故（含：透析事故）防止体制の確立に関する研究

主任研究者 山崎 親雄（社）日本透析医会会長

研究要旨 集団で体外循環治療を実施し、多数のスタッフで管理する透析では、ウィルス性肝炎感染と事故は、同じような背景と原因で発生する。

われわれは、平成 11 年度および平成 12 年度の厚生科学特別事業で、透析医療機関におけるウィルス性肝炎と透析医療事故防止対策に関し、それぞれ「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」と「透析医療事故防止のための標準的透析操作マニュアル」を策定し、全国の透析施設に配布した。しかしその後も、昨年度の本研究で、わが国の透析患者における HCV 抗体陽転率が 2.2%/年と高頻度であることが明らかになり、加えて、平成 15 年 8 月に透析施設での B 型肝炎集団発生例が報道された。

確かに、マニュアルの遵守こそがウィルス性肝炎感染および事故防止の王道であるが、これとは視点の異なる立場から、感染および事故防止のための治療環境の整備が、われわれの研究である。3 年計画の 2 年目にあたる今年度の研究は、1) 透析室における C 型肝炎院内感染防止対策、2) 透析医療事故防止対策、3) 安全(感染防止と事故対策)を考えた透析医療施設基準の提示、4) 安全を考えた適正スタッフ数の提示、5) 限られた地域での感染・事故モニター制度の確立、の 5 つの研究から成り立っている。

A. 研究目的

1. 透析室における C 型肝炎院内感染防止対策

昨年度の本研究で、わが国の透析患者における HCV 抗体陽転率が 2.2%/年と高頻度であることが明らかになったが、広島県や愛知県の前向き調査では 0.3% 以下とされている。この違いは、HCV 抗体陽転率が施設によって大きく異なる可能性を示唆している。実態調査を通じてこれを明らかにするとともに、こうした施設に対して、より重点的かつ効率的な感染防止対策を提示し、透析における C 型肝炎の克服を最終目的とする。

2. 透析医療事故防止対策

昨年調査結果では、透析事故は減少していないという結果が出た。事故そのものが増加しているものか、各施設での報告制度が充実したためかの検証

は行われていない。ただ、マニュアル提示時に重点項目として示した、1) ルアロックの使用、2) エア回収の禁止、3) 透析終了後の回路を用いた点滴の禁止については、これらを遵守した事故防止対策が多く施設でとられるようになっている。

本年度の研究は、事故のうち、頻度が高く、死亡事故につながるブラッドアクセス関連の事故に焦点を絞って、調査を実施した。

3. 安全を考えた透析施設基準の策定

透析施設において過去に発生したウィルス性肝炎集団発生や事故の調査報告では、人によるミスのほか、施設の構造や機器・システムが問題とされるケースも少なくない。昨年調査では、そうした透析施設のハード部分や運用ソフト部分に関して、自己評価票を用いた調査を実施した。今年度は、安全を

考えた透析室の人・物・設備・システムについて minimum requirement を提示する調査が実施された。

4. 安全を考えたスタッフの適正配置に関する研究

スタッフの個人的資質や習熟度以外に、スタッフの疲労や、人員の不足が感染を含めた事故につながるとする指摘もある。この研究では、透析室における手の掛かり度（看護度）調査を実施するための調査票が独自に開発され、これを用いて施設の透析患者の重症度に見合った看護師および臨床工学技士の適正数を提示することを目的としている。

5. 地域における感染・事故モニター制度の確立

感染・事故防止で最も重要な点は、現場でのマニュアルの遵守にある。本研究は、限られた地域において感染や事故例を収集し、これを基にスタッフを含めた検討や研修を行うことにより、実際の現場でマニュアルを役立て、感染と事故防止を図ることを目的としている。限られた地域でのシステムは、問題となる施設への直接関与も可能となる。

B. 研究方法

1. 透析室における C 型肝炎院内感染防止対策

- 1) 昨年に引き続いて、日本透析医学会統計調査データを用いて、施設の特徴と HCV 抗体陽転率の関係を明らかにする研究を実施中である。
- 2) 透析患者では HCV 感染に際して HCV 抗体陽転までの期間（ウィンドウ期間）は長いとされ、この期間に二次感染源となる可能性もある。この研究は、院内倫理委員会の承認のもとに実施された凍結保存血清を用いた研究で、HCV 抗原測定が早期の診断に重要であることを示すものである。
- 3) きわめて限られた愛知県春日井地区で、基幹病院となる春日井市民病院と、サテライト施設と考えられる 6 透析施設で、お互いに院内感染防止を意識しつつ前向きに HCV 抗体の陽転を追跡調査しているものである。

- 4) 集団感染の文献学的な考察と、効率的な予防策を検討し、より具体的な感染防止対策を緊急勧告として全ての透析医療機関へ配布・提示するものである。

2. 透析医療事故防止対策

- 1) 最も頻度が高い透析事故で、死亡にもつながる可能性が高いブラッドアクセス関連事故に関して調査し分析した。

3. 安全を考えた透析施設基準の策定

- 1) 本年度の研究では、安全を考えた施設基準として、医師を含むスタッフの条件を中心にアンケート調査を実施した。

4. 安全を考えたスタッフの適正配置に関する研究

- 1) 昨年開発した透析看護度調査票をバージョンアップし、16 施設での看護度調査を実施した。

5. 地域における感染・事故モニター制度の確立

- 1) 愛知県春日井地区の取り組みについては 1. の 3) で述べた。
- 2) 愛知県透析医会の呼びかけで手挙げ式に参加を表明した 86 透析施設で、感染を含む事故について報告し、参加施設がこれらの事故情報を共有できるような研修会を開催し、事故防止の取り組みを始めた。

C. 研究結果

1. 透析室における C 型肝炎院内感染防止対策

- 1) 日本透析医学会データの解析では、1 年間の HCV 抗体陽転率が 2.2% と高率であること、半数以上の施設では年間 HCV 抗体陽転率はゼロであることから、HCV 抗体陽転率の高い施設が存在すると考えられるが、施設のプライバシーに係わる問題であり、施設の同定は不能である。しかしこの問題を看過することは不能であり、4) に示す勧告を全ての透析施設へ提示した。

- 2) 透析患者の HCV 初感染では、① ALT が通常の正常域を超えない例もあること、② HCV 抗体検査のみではきわめて長いウィンドウ期間を呈する例があること、③ ウィンドウ期間にはきわめてウィルス量が多くなり、この期間に 2 次感染源となる可能性があること、④ HCV 抗原検査は早期診断に有用で、ウィンドウ期間を短縮させることができること、が明らかとなった。
- 3) このグループでは、ほとんどの患者が春日井市民病院で導入され、居住地域にしたがってサテライトへ転院し、合併症治療では再び春日井市民病院へ戻るといった極めて限られた範囲での患者移動であり、お互いの顔が見える関係での研究調査といえる。平成 15 年 1 月 1 日付けで登録された透析患者 634 人の HCV 抗体陽性率は 12.1% と低く、1 年間の前向き追跡調査で、新規の HCV 抗体陽転者は皆無であった。
- 4) 透析室でのウィルス性肝炎集団感染で、調査研究報告書が作成された例に関して、感染が生じた背景や、感染経路等についての検討を試みた結果、① 死亡例は HBV 変異株による劇症肝炎例であること、② 感染源となった患者がキャリアーと認知されていなかったこと、③ 繰り返し感染が生じていたと推測される例もあること、④ 多くの例で、ヘパリン生食など共通に使用される薬剤が感染経路として推測されていること、が明らかとなった。

そこで、これらの結果をもとに、全ての透析医療施設に対して、① 共通使用薬剤の汚染防止、② 必要に応じ、または定期検査として、HCV 抗原検査または HCV-RNA 検査の実施、③ HCV キャリアーのベッド固定、④ B 型肝炎ワクチン接種、⑤ 陽転または陽性患者への情報提供を行うこと、の 5 点に関して、透析室ウィルス性肝炎集団感染防止のための重点項目とする緊急勧告を行った。

2. 透析医療事故防止対策

ブラッドアクセス事故に関するアンケート調査か

ら得られた結果の主たるものを以下に列記する。

- ① 平成 15 年のブラッドアクセス関連事故は 493 件/年が報告され、これは 34.4 回/100 万透析にあたる。
- ② 通常の穿刺針が抜ける事故が 331 件、穿刺針と回路の離断が 65 件、ブラッドアクセス用留置カテーテル関連事故が 90 件で、使用頻度から推測すると、カテーテル事故頻度が高いと考えられる。
- ③ 抜針事故については、固定法の問題による自然抜針事故より、痲呆などによる自己抜針事故の頻度が高い。
- ④ ブラッドアクセス関連死亡事故として報告された例は 5 件で、全てカテーテル事故であった。

3. 安全を考えた透析施設基準の策定

施設調査のうち、施設基準に関する項目についての分析結果を以下に示す。

- ① 回答のあった 96 病院のうち 68 病院 (70.8%) が、(財)日本医療機能評価機構による認定証を受領していた。わが国の病院の 10% 強がこれを受領している現状から考えれば、透析を実施する病院の認定率はきわめて高いと考える。
- ② 50 人の患者を月・水・金：昼夜の 2 シフト、火・木・土：昼の 1 シフトで管理すると仮定した場合、最大頻度を示す必要なスタッフ数は、常勤医師 1 人 (60.2%)、最低必要看護師 9-10 人 (27.5%)、最低必要臨床工学技士 2 人 (43.9%) であった。
- ③ 日本透析医会が施設基準を提示し、これに基づいて施設認定を実施することに関しては、219/357 施設 (61.2%) が賛成としている。
- ④ 独り立ちをした医師を考えた場合、5 年以上の透析経験と日本透析医学会認定透析専門医資格を有する必要があるとする回答が過半数を占めた。

4. 安全を考えたスタッフの適正配置に関する研究
本年度の研究成果は以下の通りである。

- ① 独自に新しく開発された透析看護度調査票は、透析中の手の掛かり度（時間）と、患者の自立度から看護必要度を点数化したものである。
- ② 当日一人一人の看護度、全体の看護度が算出され、当日勤務スタッフを用いて、スタッフ一人当たりの受け持ち看護提供度を示すことができる。
- ③ 16施設、患者4,096人を対象とした看護度調査では、スタッフ一人当たり・1透析での看護提供度は6.46点であった。これは、1時間に1度・定時の観察および身体チェックのみで、他に看護を必要としない患者（1点）なら、6.46人受け持っていることを示している。

5. 地域における感染・事故モニター制度の確立

- 1) 春日井地区のウィルス性肝炎前向き調査結果は1.の3)で述べた。
- 2) 愛知県透析医会主導の感染を含む事故報告制度では、平成15年9月より集計が開始された。
 - ① 47件の事故報告があった。
 - ② ブラッドアクセス関連事故とスタッフの誤刺事故が多く、1例のC型肝炎抗体陽転が報告された。

D. 考察

1. 透析室におけるC型肝炎院内感染防止対策

- 1) HCV抗体陽転率が比較的低値であったことと、最近の全国的な集計ではなお高値であることを考え合わせると、限られた施設で陽転率が高い可能性が推測される。
- 2) 初感染例を早期に診断し、ウィンドウ期間を短くするためには、HCV抗原検査が有用である。どの時点でHCV感染を疑い、HCV抗原検査を実施するかは、透析患者のALTは一般的に低値であり、初めて20IU/L以上となった時点およびこれに引き続く数週間以内と考えるが、今後の検討を要する。

3) 集団感染事故の調査報告書から、感染経路として共通に使用される薬剤の汚染が疑われた例が多く、この点を含むいくつかの重点防止対策に関して、全ての透析施設に情報提供し、勧告した。今後の感染の減少を期待したい。

2. 透析医療事故防止対策

- 1) 最も頻度が高く、且つ死亡につながるブラッドアクセス関連事故頻度は、34.4回/100万透析で、単純に敷衍して考えるなら、年間では186人に1人の患者が経験することになる。
- 2) 痴呆患者や意識障害を有する患者が無意識的に抜針するいわゆる自己抜針事故が増加しており、身体拘束をも必要とする患者の増加がうかがえる。
- 3) 日常の透析では、ブラッドアクセスは圧倒的に通常のシャントであるが、緊急導入時や、シャント閉塞時には短期間に限ってカテーテルが留置される。この使用頻度の極めて少ないブラッドアクセスであるカテーテルの事故頻度は高く、特に今回の調査では死亡例全てがカテーテル例であったことは、重大な意味を有し、適切な対応が必要である。
- 4) 安全な透析操作や、国際規格との整合を図る目的で、日本臨床工学技士会、日本血液浄化技術研究会、日本医療器材工業会の協力を得て、標準的な透析回路の設計試作を行った。
- 5) 事故防止対策のため、①空気返血の禁止、②ルアーロックの使用、③抜針事故対策、④透析終了後回路を用いた点滴を実施しない、の4点について重点的に注意を促すとともに、マニュアル遵守に関するお願い（資料1）を、日本透析医学会および日本透析医会会員施設に送付した。

3. 安全を考えた透析施設基準の策定

安全を考えた施設基準（minimum requirement）の提示は必須と考えるものの、これが必ずしも施設認定につながるものではない。今回の調査

では61.2%の施設が、基準の提示とその後の施設認定を支持した。ただ、スタッフに関しては、その数や、資格に関して種々の意見があり、この部分に関する基準の提示は容易ではない。

4. 安全を考えたスタッフの適正配置に関する研究
安全で適正なスタッフ数を提示するためには、看護度調査を広く実施する必要がある。本研究で考案された透析看護度調査は、看護度を点数化することで理解しやすく、また、施設間の看護度比較や、看護度の時間的推移を見ることも可能となった。

さらに、これを用いた調査から、スタッフ1人・1透析あたりの平均看護提供度も算出された。最終年度はこの看護度と安全の関連を見極めた上で、適正スタッフ数の提示が必要となる。

5. 地域における感染・事故モニター制度の確立

愛知県における試みは、過去にもウィルス性肝炎新規発生の前向き調査を実施し、きわめて低い発生率を報告した経験があり、今回の事故報告制度でも有意義な結果が出ることを期待している。また、こうした地域でのシステム作りを、全国的に展開してゆく計画である。

E. 結 論

1. 透析室におけるC型肝炎院内感染防止対策

マニュアルの遵守とともに、今回の特に集団感染防止に重点を置いた緊急勧告が、透析医療機関のHCV抗体陽転率を低下させることを期待する。

2. 透析医療事故防止対策

なお、ブラッドアクセス関連事故に関して、詳細な分析と対応が必要である。

3. 安全を考えた透析施設基準の策定

最終年度では、施設基準案を提示し、その妥当性を検討する必要がある。

4. 安全を考えたスタッフの適正配置に関する研究
3と同じく、適正配置数を提示し、妥当性を検討する必要がある。

5. 地域における感染・事故モニター制度の確立

限られた地域におけるデータの収集と具体的な検討や、スタッフを含めた研修は、感染防止や事故防止の限界をブレイクスルーすると考えている。

F. 健康危険情報

該当するものなし。

G. 論文・学会発表・文献

<学会発表>

分担研究で述べられている通り、今後関連の学会や医学雑誌に投稿予定である。

H. 知的財産権の出願

予定なし。

I. 引用文献

分担研究報告書参照。

平成 15 年 12 月 24 日

日本透析医会施設会員責任者 殿
日本透析医学会施設会員責任者 殿

社団法人日本透析医会
会 長 山崎 親雄 (公印省略)

社団法人日本透析医学会
理事長 内藤 秀宗 (公印省略)

全国透析施設へのお願い

貴施設におかれましては、かねてより日本透析医会、日本透析医学会の運営にご協力、ご援助を賜り厚くお礼を申し上げます。

さて、厚生労働科学研究班による昨年度の研究で、平成 14 年 1 年間に発生した重篤な透析医療事故について、全国アンケート調査を施行させていただきました。全国 1,500 を超える施設からご回答をいただき、その詳細は日本透析医会雑誌 18(2):18-43, 日本透析医学会誌 36(8):1371-1395 に掲載させていただきました。残念ながらその結果は、平成 12 年度に厚生科学研究費補助を受け策定した「透析医療事故防止のための標準的透析操作マニュアル」を全国の透析施設に配布し、活用していただいたにもかかわらず、重篤な透析医療事故の発生率が 100 万透析当たり 40.4 回と、平成 12 年度調査の 31 回を上回る事実が判明しました。

このように重篤な透析医療事故が減少しないのにはさまざまな原因が考えられますが、先のマニュアルに規定した事項が、必ずしも遵守されていないことも一因と考えられます。そこで、昨年アンケート調査から、とくに遵守状況に問題があると考えられる事項について、再度その必要性和重要性を認識していただく目的で、このお願いを配布することといたしました。各施設におかれましては、今一度マニュアルを熟読し、その徹底をはかるとともに、特に以下の項目について、重点的にご確認と履行をお願い申し上げます。

1. 空気を用いた返血の禁止：返血はすべて生理食塩液置換法による
2. ルアーロックを用いた血液回路、穿刺針、透析器の使用：特に穿刺針と血液回路の接合部での使用が低頻度にとどまっています
3. 抜針対策の徹底：穿刺部は確実に固定する、穿刺部は外から見えるよう、直視可能な状態におく、精神・意識状態に問題のある患者での監視を強める
4. 透析終了後の回路を用いた点滴は行わない

安全な透析医療の実現のため、各施設における事故対策マニュアルの再度の見直しと、上記項目の厳守を、重ねてお願い申し上げます。

[分担研究報告書]

本邦の血液透析施設における
C型ウイルス肝炎感染の実態調査

本邦の血液透析施設における C 型ウイルス肝炎感染の実態調査

分担研究者 秋葉 隆 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター
 共同研究者 山崎 親雄 増子記念病院
 内藤 秀宗 佐野伊川谷病院
 奈倉 勇爾 日本大学医学部付属板橋病院 血液透析室
 新里 高弘 大幸医工学研究所
 中井 滋 名古屋大学医学部付属病院 在宅治療部
 鈴木 正司 信楽園病院 内科
 篠田 俊雄 社会保険中央病院 内科
 栗原 怜 春日部内科クリニック

研究要旨 昨年度の本研究において、日本透析医学会統計調査委員会が 2000 年と 2001 年に調査した慢性透析患者の HCV 抗体の結果から、2001 年 1 年間の慢性透析患者における HCV ウイルス肝炎新規罹患患者数を調査した。調査できた 51,809 名中、新規感染率が 1 年あたり男性 2.2%、女性 2.1%、全体で 2.2% と報告した。さらに、この新規 HCV 感染と年齢・透析歴・透析期間・地域・血清アルブミン濃度・治療法・透析時間・Kt/V などとの関連の可能性を示した。

今年度は、解析を進め、施設毎の陽性化率、施設陽性率と陽性化率との関係などの解析を行っている。陽性化率とこれらの背景因子は相互に関連しており、その因果関係については、十分な検討を要することが明らかになった。

以上、慢性透析患者はすでに HCV 肝炎に高頻度に罹患しており、また非感染者も感染の危険に強くさらされている。その感染経路を特定して予防する地道な作業と、すでに慢性肝炎に罹患した透析患者に対する対策が必要である。

A. 研究目的

昨年度の本研究において、日本透析医学会統計調査委員会が 2000 年末と 2001 年末に調査した慢性透析患者の HCV 抗体の結果から、2001 年、1 年間の慢性透析患者における HCV ウイルス肝炎新規罹患患者数を調査した。調査できた 51,809 名中、新規感染率が 1 年あたり男性 2.2%、女性 2.1%、全体で 2.2% と報告した。この成績は、DOPPS 研究（抽出調査）における我が国の成績（J-DOPPS）などとはほぼ一致した（表 1）。さらに、この新規 HCV 感染と年齢・透析法・透析期間・地域・血清アルブミン濃度・治療法・透析時間・Kt/V などと

の関連の可能性を示した。今年度は、本研究の解析をさらに進め、施設毎の陽性化率、施設陽性率と陽

表 1 血液透析患者の HCV 感染罹患率
 (100 人・年あたりの新規感染率)

報告者	新規感染率 (%)
信州大	2.2
九州大	2.6
J-DOPPS	3.6
愛知県共同研究	0.021~0.324
CDC	0.3
平成 14 年度本報告	2.2
対照：本邦（献血者）	1.70~3.48/ 10 万人・年

性化率との関係などの解析を行なうことで、慢性透析患者の HCV 感染の予防対策法を明らかにしようとした。

B. 研究方法

日本透析医学会統計調査委員会が毎年末、全透析施設に調査票を送付して、慢性透析患者の現況を調査している。その 2001 年末分の回収率は、施設調査 99.00%、患者調査 96.50% と良好であった。また、2000 年末、2001 年末調査では、透析患者の HCV 感染についても調査している。日本透析医学会統計調査委員会の許可を得て、この統計調査により本邦の C 型ウイルス肝炎の罹患率を明らかにしようとした。対象患者を、2000 年末の「HCV 抗体が陰性」患者とし、HCV ウイルス肝炎新規感染患者を、前記の患者のうち 2001 年末の調査結果が「HCV 抗体が陽性」の患者とした。感染率の定義は {2001 年末の「HCV 抗体が陽性」患者数 / (2001 年末の調査結果で「HCV 抗体が陰性の患者」+「HCV 抗体が陽性」の患者数)} × 100 とした。

また、2001 年末までに死亡・移植・透析離脱・行方不明になった患者は集計対象から除外した。

C. 研究結果

本研究の結果は以下のようにまとめられる。

1. 日本透析医学会統計調査委員会が調査した 2000 年末及び 2001 年末の全国慢性透析患者の HCV 抗体（原則として第 3 世代抗体）の結果から、2001 年の慢性透析患者における HCV ウイルス肝炎新規罹患患者数を調査した。
2. 本検討では対象 60,284 名、そのうち、不明 8,475 名を除いて 51,809 名から新規感染率が計算された。すなわち、母集団（全透析患者）の約 1/4 の抽出調査で、臨床指標の類似から大きな偏りのない標本と考えられた。
3. HCV 抗体検査結果から算出した 2001 年の本邦慢性透析患者の HCV 肝炎新規感染率は男性 2.2%、女性 2.1%、全体で 2.2% だった。
4. 年齢・透析歴・透析期間・地域・血清アルブミ

ン濃度・治療法・透析時間・Kt/V などとの関連の可能性が示された。しかしこれらの因子は複雑に相互関連しており、その意義付けには背景因子などの十分な検討が必要である。

5. HCV 検査日と検査法の統一が行われておらず、低力価既感染患者を検査法の変更により新規患者と誤認する可能性、検査法は同じでも低力価患者の初回偽陰性で 2 年目陽性を新規感染と誤認する可能性が一定程度あり、overestimation がありうるものと推測されるものの、全体の結果を変えるほどの影響はないものと推測された。
6. 透析施設毎の HCV 肝炎新規感染率の分布はほとんどの施設が新規感染なし（すなわち中位数 0%）で、ごく一部の新規感染の比較的高頻度の施設により、全体としては高い新規感染率が観察されていることが明らかになった。
7. 昨年度報告したように、透析医学会認定施設など適切な透析操作が行われていると考えられる施設の調査では、前述のような高頻度の HCV 新規感染を認めず、血液透析診療内容により、新規感染率が増加する可能性が示された。
8. 以上、慢性透析患者は HCV に高頻度に感染しており、さらに非感染者は感染の危険にさらされている。general precaution を厳守した上で⁴⁾、その感染経路を特定して予防する地道な作業と、すでに HCV 肝炎に罹患した透析患者に対する徹底的な対策が必要である。

D. 研究発表

- 1) 秋葉 隆 他：血液透析患者における HCV 感染性の有無の評価法としての HCV 抗体検査 (LUMIPULSE) 第 46 回日本腎臓学会学術総会口演 2003 年 5 月 22-24 日 東京
- 2) 栗原 怜 他：当院における血液透析患者 HCV 抗体陽性率の推移 第 48 回日本透析医学会口演 2003 年 6 月-8 日 大阪
- 3) 秋葉 隆, 丸茂文昭, 山崎親雄, 関野 宏, 大平整爾, 岸本武利, 藤見 惺, 大澤源吾, Held Philip: 欧州・米国・日本の血液透析患

者におけるC型ウイルス肝炎感染の現況と解析—DOPPS研究より 2001年5月27-29日
第44回日本腎臓学会学術総会 P-188 第44
回日本腎臓学会学術総会プログラム 75頁
2001 東京

- 4) 秋葉 隆：「透析医療における標準的な透析
操作と院内感染予防に関するマニュアル（第2

版）（案）」平成14年度厚生労働科学研究費補助金医薬安全総合研究事業「院内感染を防止するための医療用具及び院内環境の管理及び運用に関する研究」報告書 分担研究「透析に関する院内感染対策」, 協力 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, 2003.

[分担研究報告書]

透析医療における高感度 HCV 抗原検査の
有用性の評価に関する研究

透析医療における高感度 HCV 抗原検査の有用性の評価に関する研究

研究協力者 三井 健宏 増子記念病院肝炎研究室長
主任研究者 山崎 親雄 日本透析医会会長

研究要旨 透析室での C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染防止対策の一つとして、HCV コア抗原 (HCV 抗原, HCV Ag) 検査の有用性について検討した。透析患者での HCV 抗原検査による HCV ウイルス血症の診断感度は 93%、診断特異度は 100% と良好な結果が得られた。HCV 抗体 (HCV Ab) 陽性の患者に対しては HCV 抗原検査を行い、HCV 抗原陰性の場合さらに、HCV-RNA の定性検査を行うことにより、HCV キャリアの確定診断が可能であった。

透析患者の HCV 初感染例では、HCV 感染後 HCV 抗体出現までのウィンドウ期間が非常に長い場合が多い。早期に HCV 感染の診断をするためには、これまでは RT-PCR 法にて HCV-RNA を検出するしかなかった。しかし近年開発された HCV 抗原検査試薬を用いて、透析患者の HCV 初感染 5 例について経時的に HCV 抗原を測定したところ、感染の早期より HCV のウイルス血症を検出し得た。典型的な肝炎の発症でなくても、血清 AST や ALT 値が異常値を呈したときに、直ちに HCV 抗原を検査することにより HCV の初感染を早期に診断できると考えられた。HCV 感染のウィンドウ期には、HCV 量が非常に高い場合があることも明らかになった。また HCV 抗体だけでなく、HCV 抗原も定期的に検査することにより、HCV 初感染の早期診断が可能になると考えられた。早期診断ができれば、HCV 陽性者の透析は専用ベッドで実施するなど、透析医療での HCV 感染防止対策に生かすことができる。

A. 研究目的

1992 年 2 月より献血者の HCV 感染のスクリーニングに第 2 世代 HCV 抗体検査試薬が使用されるようになり、輸血を介する透析患者の新規 HCV 感染は激減している。また 99 年 10 月からは HCV 抗体陰性献血者のウイルス核酸増幅検査も実施されるようになり、透析患者はより安全な輸血が受けられるようになった。

にもかかわらず、国内において透析患者の新規 HCV 集団感染や散発的感染が発生している。近年における透析患者の新規 HCV 感染率は一般健康人に比して極めて高いと推定されており、主たる感染経路は透析治療を介する院内感染と考えられている。

透析医療を介する HCV 院内感染防止対策の一つとして感染源対策が重要であり、新たな感染者を早

期に見つける必要がある。従来の HCV 抗体検査は HCV キャリアのスクリーニングには有用であったが、HCV 感染後のウィンドウ期間が長いため新規感染者を早期に発見する目的には不向きであった。そこで最近開発された高感度 HCV コア抗原 (HCV 抗原) 検査試薬を用いることにより、透析患者での HCV 感染を特異的に感度よく検出し、しかも感染初期の早期診断が可能であるかどうかを明らかにすることが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. 対象と方法

2001 年 1 月、当院透析患者 510 例の血清について HCV 抗体が測定された。このうち HCV 抗体陽性例については、HCV-RNA が RT-PCR 法にて

測定された。この510例の凍結保存血清についてHCV抗原の測定を行い、その成績を基にHCV抗原検査の診断感度と特異度について検討した。

当院では1994年1月から2000年12月の間に、6例の透析患者にHCV抗体のseroconversionが観察された。この期間に、全透析患者は2週ごとに血清ALTやASTなどの肝機能検査が施行されており、その時の血清検体は2週ごとに凍結保存されている。この6例のうち5例の透析患者を対象とし、ASTまたはALTが正常値上限40IU/Lを越えた時点をC型肝炎の発症と定義し、この点を基準(0週)にしその前後で4週ごとにHCVマーカー(HCV抗体、HCV-RNAおよびHCV抗原)を測定した。

2. HCVマーカーの測定

HCV抗体は第2世代酵素免疫測定法(HCV・EIAIIアボット)、HCV抗原は化学発光酵素免疫測定法(ルミスポット‘栄研’HCV抗原)により測定し、20fmol/L以上を陽性とした。透析患者510例のうち、HCV抗体陽性であった83例についてはRT-PCR法(アンプリコアHCVモニターv2.0またはHCV定性v2.0ロシュ・ダイアグノスティックス)にてHCV-RNAを測定した。

またHCV抗体の陽転した5例については、リアルタイムRT-PCR法によりHCV-RNAを経時的に測定し定量した。なお本法の検出感度はアンプリコアv2.0HCV-RNA定性検査とほぼ同等であり、200コピー/ml以上を陽性と判定した。本法はアンプリコアHCVモニターv2.0に比し、高ウイルス量領域での定量性に優れている。HCV初感染5例のHCV genotypeは岡本らの方法により測定した。

3. 臨床研究に関する倫理的配慮

この研究は保存血清を用いた研究で、血清保存および透析患者510例に関するHCV抗体測定は、平成15年7月に厚生労働省より提示された臨床研究に関する倫理指針以前に行われたものである。しかしながら今回実施されたその510例を対象とした

HCV抗原検査と、2000年12月までのHCV抗体陽転例を対象としたHCV抗原およびHCV-RNA検査に関しては、本院倫理委員会で慎重審議の上、検体提供者に関する個人情報が出漏しないことと、この研究により透析患者におけるC型肝炎院内感染防止にとってきわめて重要な示唆が得られ、多くの透析患者の利益につながると判断され、研究の実施に関する許可を得た。特に抗体陽転例の研究では、本人への研究と報告に関する説明が行われ、同意を得た上で検査が実施された。

C. 研究結果と考察

1. HCV抗原の診断感度と特異度

510例の透析患者のうち83例(16%)がHCV抗体陽性、このうち60例(72%)がHCV-RNA陽性であった。HCV-RNA陽性例のうちHCV抗原陽性は56例でHCV抗原によるHCV血症の診断感度は93%(56/60)であった。HCV抗体陽性、HCV-RNA陰性の23例ではHCV抗原は検出されなかった。またHCV抗体陰性の427例のHCV抗原は全例陰性であった。これらの結果からHCV抗原によるHCV血症の診断の特異度は100%(450/450)と結論された。非透析のC型肝炎疾患患者でのHCV抗原検査の診断感度は98%程度であることが報告されている。透析患者では若干診断感度が低かったものの、良好な成績であると考えられる。

透析患者のHCVキャリアの診断に際してはHCV抗体とHCV抗原検査の併用により、93%のHCVキャリアの確定診断が可能となる。なおHCV抗体陽性、HCV抗原陰性の患者については確定診断のためHCV-RNA定性検査が必要である。

2. HCV初感染例の臨床経過とHCV抗原

HCV初感染の5例の透析患者はいずれも感染後、慢性HCV感染が成立した。5症例の概略を表1に示す。典型的な急性肝炎は症例1と2のみであったが、症例2では発症後2週の短期間にALTとAST値が共に正常化した。症例3では発症後のASTとALTは100IU/L未満の軽度の異常値を示した。

表 1 透析患者における HCV 初感染例のまとめ

症例	年齢/性別	HCV genotype	発症時*の血清パラメーター				発症後 HCVAb 出現までの期間 (wk)	ウィンドウ期間 (wk)
			AST/ALT (IU/L)	HCVAb (cut off index)	HCVAg (fmol/L)	HCV RNA (kcopies/ml)		
1	54/M	2 a	265/347	1.4 (+)	25,852	8,800	0	8
2	43/F	2 b	1,174/451	0.2 (-)	4,282	170	40	44
3	59/M	1 b	32/ 56	0.5 (-)	40,487	67,000	12	16
4	70/F	1 b	47/ 21	0.5 (-)	232	52	24	36
5	55/F	1 b	41/ 24	0.3 (-)	69,939	120,000	20	≥60

* ASTまたはALTが40 IU/Lを越えた場合を発症と定義した。

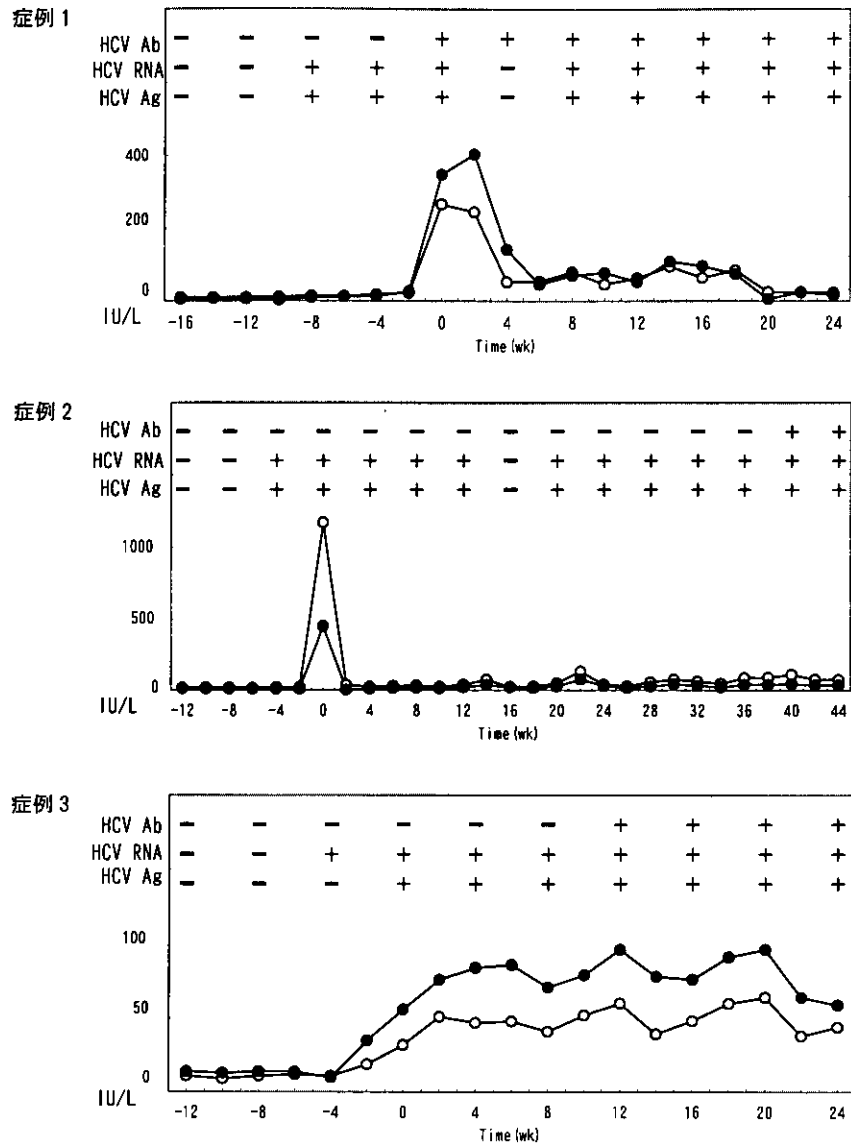


図 1 HCV 初感染例の臨床経過 (症例 1~3)

○=AST, ●=ALT

症例 4 と 5 では明らかな肝炎の発症は無く ALT 値は経過観察中どの時点でも正常値を呈していたが、AST 値のみ正常値の上限をやや越える時があった。

発症時より HCV 抗体が検出されたのは症例 1 のみで、他の 4 例では HCV 抗体出現までに 12~40 週を要した。またウイルス血症が存在するにもか

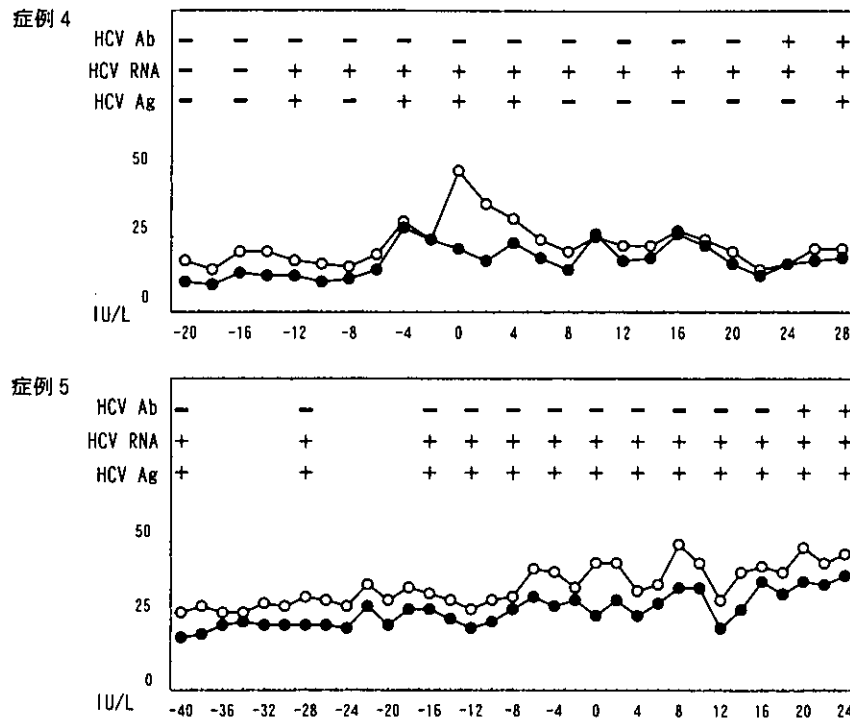


図2 HCV初感染例の臨床経過(症例4~5)

○=AST, ●=ALT

ならず、HCV抗体の検出されないウィンドウ期間は最短例で8週、最長例では60週以上であった。5症例すべての患者で発症時にHCV-RNAとHCV抗原が検出された。症例3を除く4症例では発症前よりHCV-RNAとHCV抗原が共に検出された(図1, 2)。症例3では発症4週前のHCV-RNAは陽性であったが、HCV抗原は陰性であった。これはHCV-RNAが0.39 kcopies/mlと低値であることから、HCV量が低いためHCV抗原を検出できなかったためである。

症例1では発症後4週の時点で、HCV抗原およびHCV-RNAが一過性に陰性化したが、この前日まで6日間インターフェロン治療が行われていた。症例2においても発症後16週の時点で一過性にHCV抗原とHCV-RNAが陰性化したが、インターフェロン治療は行われていなかった。

症例4を除く4症例ではHCV-RNAと一致してHCV抗原が検出された。しかし症例4ではHCVに感染後HCV-RNAは持続的に検出されたものの、HCV抗原は間欠的にしか検出し得なかった(図1)。この症例では他の症例に比しHCV-RNA量が低い

ことから、HCV量も低くHCV-RNAは陽性であってもHCV抗原が検出できない時期があったと考えられる。

510例の透析患者のうちHCV抗原陽性の56例でのHCV抗原量の最高値は66,278 fmol/Lであり、100,000 fmol/Lを越える症例は無かった。一方、HCV初感染例では5例中3例において、HCV抗体のウィンドウ期に100,000 fmol/L以上のHCV抗原量を呈した(図3)。HCV抗原量が100,000 fmol/L以上の症例の血清HCV-RNA量は46,000~530,000 kcopies/mlであり、その血液の感染性は極めて高いと推定された。

症例5は死体腎移植後、30ヶ月後に移植腎を残したまま血液透析に再導入した患者である。血液透析再導入後は移植外科医よりプレドニンによる治療を受けていた。透析再導入の2ヶ月後に当院透析室に転入して維持透析を受けている。転入時のHCV抗体は陰性であったが、HCV-RNAおよびHCV抗原が共に陽性でありHCV抗原量は4099 fmol/Lであった。HCV抗体は転入後60週で陽性となった。HCV抗原およびHCV-RNAはHCV抗体の

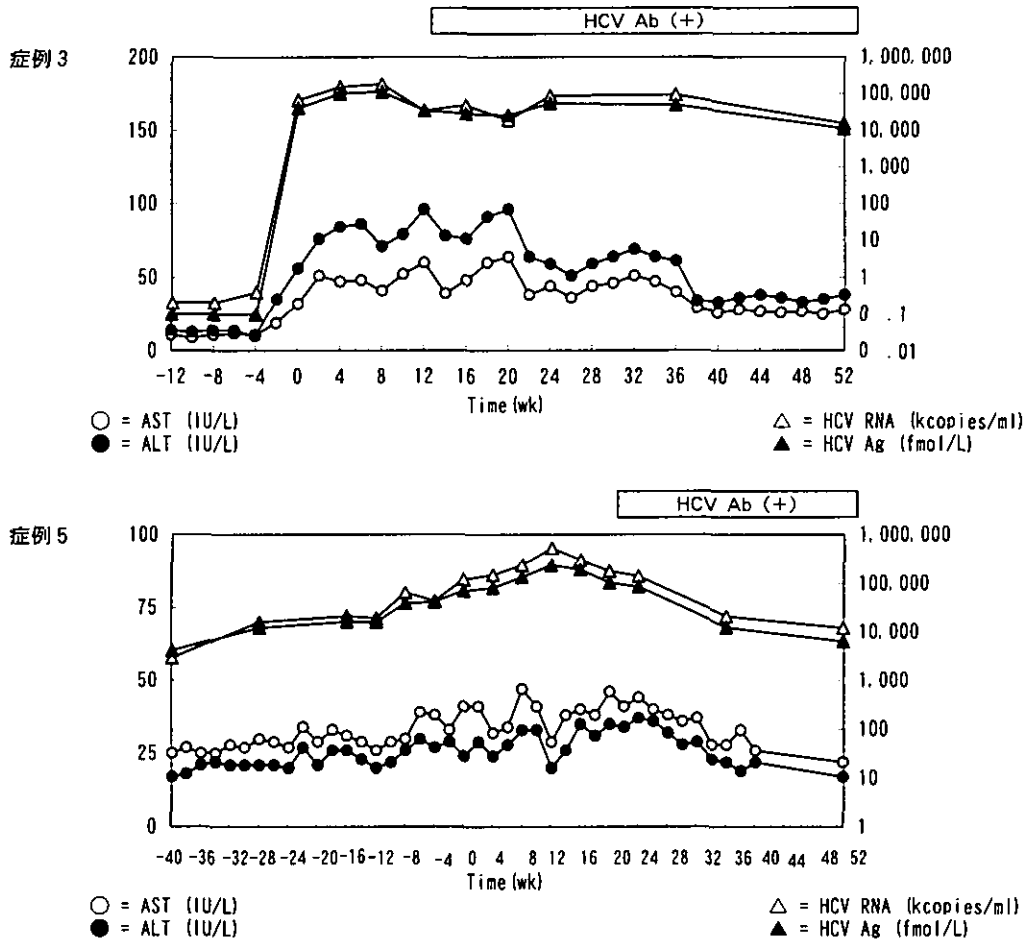


図3 初感染後、HCV 抗原量が 100,000 fmol/L 以上の高値を呈した症例

seroconversion の 8 週前に最高値 (238,727 fmol/L, 530,000 kcopies/ml) を呈した (図 3)。これほど高い血中ウイルス量は HBe 抗原陽性の B 型肝炎ウイルス陽性者のウイルス量に匹敵するものである。

5 症例のなかでは本症例が、研究期間中に最も高いウイルス量を呈していた。本症例では HCV 抗体のウィンドウ期間が約 60 週 (14 ヶ月) と極めて長く、また HCV 量が極めて高かった。これは継続的に投与されていたステロイド剤の免疫抑制効果によるものと推定される。従って HCV 抗体陰性で継続的に免疫抑制剤やステロイド剤の投与を受けている透析患者については、HCV 感染を早期に発見するため HCV 抗原検査による注意深い観察が必要と考えられた。また他の透析施設からの転入患者については、ウィンドウの期間中の HCV 血症を検出するため、転入時に HCV 抗体だけでなく HCV 抗原を調べておく必要があると考えられる。

D. 結論

- (1) 透析患者での HCV 抗原検査による HCV ウイルス血症の診断感度は 93%、診断特異度は 100% と良好な結果が得られた。
- (2) HCV 抗原検査は透析患者の HCV 初感染時における早期診断にも有効で、ウィンドウ期間を短縮させる。
- (3) HCV 抗原検査は RT-PCR 法により HCV-RNA を検出するほどコストがかからないことから、その活用は透析室での HCV 院内感染防止対策の一つとして、有用性が高いと考えられた。

E. 参考文献

- 1) Aoyagi K, Ohue C, Iida K, et al. Development of a simple and highly sensitive enzyme immunoassay for hepatitis C virus core antigen. J Clin Microbiol 1999;

- 37: 1802-1808.
- 2) Tanaka E, Ohue C, Aoyagi K, et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology* 2000; 32: 388-393.
- 3) 田中栄司, 飯島俊代, 天木登代 他. HCV コア抗原定量試薬 (CLEIA 法) の臨床的有用性. *医学と薬学* 2001; 46: 391-397.
- 4) 片山恵子, 熊谷純子, 小宮裕 他. HCV コア抗原定量試薬の基礎的検討. *医学と薬学* 2001; 46: 1023-1029.
- 5) Takeuchi T, Katsume A, Tanaka T, et al. Real-time detection system for quantification of hepatitis C virus genome. *Gastroenterol* 1999; 116: 636-642.